

Zur Toxizität des Dimethylformamid

Dargestellt unter besonderer Berücksichtigung der Literatur seit 1948

von

Reinhard Stang

aus

Werneck

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. H. B. Wuermeling

Zur Toxizität des Dimethylformamid

Dargestellt unter besonderer Berücksichtigung der Literatur seit 1948

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Reinhard Stang
aus
Werneck

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. H.-B. Wuermeling
Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.1980

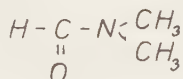
	Seite
I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	7
II. PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON DIMETHYLFORMAMID	10
1. Allgemeines	10
2. Physikalische Eigenschaften	10
3. Lösungsvermögen	11
4. Chemisches Verhalten	11
III. TECHNOLOGIE DES DIMETHYLFORMAMID	13
1. Darstellung	13
2. Großtechnische Herstellung	13
3. Verwendung und Verarbeitung	14
a) Verwendung	14
b) Großtechnische Verarbeitung von Dimethylformamid bei der Herstellung von Polyacrylnitril-Fasern	16
IV. VERSUCHE IN VITRO ZUR WIRKUNG DES DIMETHYLFORMAMID	17
1. Wirkung auf isolierte tierische Organe und Organteile	17
a) Herzkammer (Weinbergsschnecke)	17
b) Wirbeltierherz (Frosch, Gattung rana temporaria)	17
c) Herzvorhofmuskel (Meerschweinchen)	18
d) Iris des Froschauges	18
e) Dünndarm (Meerschweinchen und Kaninchen)	18
f) Uterus (Meerschweinchen)	19
2. Wirkung auf isolierte Zellen	20
a) Hämolyse	20
b) Tumorzellen	20
c) Spermatozoen	21

3. Wirkung auf Mikroorganismen	22
a) Trichomonaden	22
b) Germistatische Wirkung	22
c) Sporenaktivierung	23
4. Enzymatische Reaktionen	23
a) Wirkung von Dimethylformamid auf Enzyme	23
b) Enzymwirkung auf Dimethylformamid	24
V. TOXIKOLOGIE DES DIMETHYLFORMAMID IM TIERVERSUCH	25
A) Toxizität	25
1. Akut	25
2. Subakut	27
3. Chronisch	31
B) Symptomatologie der Dimethylformamid-Vergiftung	33
C) Pathologie und Histopathologie	35
1. Lokale Wirkung	35
a) Wirkung auf die Haut	36
b) Wirkung auf das Auge	36
c) Wirkung auf den Respirationstrakt	37
d) Wirkung auf den Verdauungstrakt	37
2. Resorptivwirkung	37
a) Wirkung auf das Blut	37
b) Wirkung auf Herz und Kreislauf	38
c) Wirkung auf den Respirationstrakt	38
d) Wirkung auf den Magen-Darmtrakt	38
e) Wirkung auf die Leber	39
f) Wirkung auf die Niere	40
g) Wirkung auf die Nebenniere	41
h) Wirkung auf die Milz	41
i) Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse	41
j) Wirkung auf den Thymus	41
k) Wirkung auf das Gehirn	41
l) Embryotoxische und teratogene Wirkung	41
D) Metabolismus	43

VI. KLINIK UND PATHOLOGIE DER DIMETHYLFORMAMID-VERGIFTUNG BEIM MENSCHEN	48
A) Symptomatologie	48
B) Pathologie	54
1. Lokale Wirkung	54
a) Wirkung auf die Haut	54
b) Wirkung auf das Auge	54
2. Resorptivwirkung	54
a) Wirkung auf das Blut	54
b) Wirkung auf Herz und Kreislauf	55
c) Wirkung auf den Magen-Darmtrakt	55
d) Wirkung auf die Leber	55
e) Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse	58
f) Wirkung auf das Zentralnervensystem	58
g) Embryotoxische und teratogene Wirkung	58
C) Metabolismus	59
VII. ARBEITSMEDIZINISCHE ASPEKTE	63
A) Nachweis von Dimethylformamid am Arbeitsplatz	63
B) Nachweis von Dimethylformamid und seiner Metaboliten im menschlichen Blut und Harn	64
C) Spezifische Maßnahmen	68
1. Einhaltung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK)	68
2. Weitere Vorsichtsmaßregeln	70
3. Erste Hilfe	70
4. Spezielle ärztliche Maßnahmen	71
VIII. ZUSAMMENFASSUNG	72
IX. LITERATURVERZEICHNIS	74

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Dimethylformamid, auf Grund seiner chemischen Struktur



auch als Formyl-dimethylamin bzw. Ameisensäure-dimethylamid bezeichnet, wurde erstmals in den 90er Jahren des letzten Jahrhunderts rein dargestellt. TARBOURIECH (1955) nennt als ersten Hersteller VERLEY (1893), während MASSMANN (1956) FRANCHIMONT (1897) nennt. Ein Verfahren zur Herstellung von Dimethylformamid beschreibt erstmals 1899 A. BEHAL im DRP 115 334 (GÜNTHER 1956).

Obwohl Dimethylformamid, nachstehend kurz als DMF bezeichnet, auf Grund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften als vielseitiges Lösungsmittel für viele organische und anorganische Stoffe geeignet ist, gab erst die Suche nach einem geeigneten Lösungsmittel zur Herstellung der Polyacrylnitrilfaser den Anstoß für die weitere Entwicklung der DMF-Chemie. Seit 1942 wird DMF als Lösungsmittel des Polyacrylnitril verwendet. Auf den Vorarbeiten der ehemaligen I.G. Farbenindustrie beruhend, wurden während der Kriegs- und Nachkriegszeit, also mit dem Beginn des sogenannten Kunststoffzeitalters, dem DMF weitere Anwendungsverfahren durch DU PONT und andere Firmen erschlossen. (LANG 1960, TOLOT 1968)

Indes, zur großtechnischen Herstellung und Anwendung gelangte Dimethylformamid erst nach und nach mit dem allgemeinen wirtschaftlichen Aufschwung der 50er Jahre. Über die Giftigkeit von Dimethylformamid gab es bis zu dieser Zeit nur wenig Erkenntnisse. Die ersten Untersuchungen über die Toxizität von Dimethylformamid stammen von SMYTH und CARPENTER, die 1948 in einem sogenannten "range finding test" im Tierversuch eine Reihe von Chemikalien systematisch durchunter-

suchten. Für DMF fanden sie im Versuch mit Ratten bei oraler Gabe eine LD 50 von 7,0 g/kg Körpergewicht, im Versuch mit Kaninchen bei percutaner Gabe eine LD 50 von 5,0 ml/kg. Da die praktischen Erfahrungen im Umgang mit Dimethylformamid noch sehr gering waren, wurde es von den Untersuchungsorganisationen der großen Herstellergesellschaften von synthetischen Textilien für relativ wenig giftig gehalten. Als Beispiel sei nur die Badische Anilin- und Sodafabrik erwähnt. GÜNTHER (1956) berichtet aus dem Gewerbehygienischen Institut der BASF:

"Dimethylformamid besitzt im Tierversuch bei peroraler und parenteraler Zufuhr nur eine relativ geringe Toxizität ... Bei der Verwendung von Dimethylformamid als Lösungsmittel bestehen keine besonderen akuten Gefahren, solange die für den Umgang mit Lösungsmitteln üblichen Vorsichtsmaßnahmen eingehalten werden (ausreichende Ventilation, Vermeidung von Hautbenetzung; Handpflege, Hautpflege). Über Schädigungen durch Dimethylformamid beim Menschen ist nichts bekannt." HOFMANN vom Gewerbehygienisch-Pharmakologischen Institut der BASF bezeichnet den von MASSMANN (1956) für DMF vorgeschlagenen MAK-Wert von 20 ppm als nicht begründet. Er schlägt vielmehr nach dem bisherigen Ergebnis seiner noch nicht abgeschlossenen Versuche einen MAK-Wert von 100 ppm vor. Noch 1966 berichteten OETTEL und HOFMANN recht beruhigend über Dimethylformamid:

"... Interessant ist lediglich, daß durch Dimethylformamid bisweilen eine Alkoholsensibilisierung eintreten kann, ähnlich wie nach Calciumcyanamid oder Antabus. Alkohol bewirkt dann eine auffallend fleckige Hyperämie der Haut. Auch Dimethylformamid wird, wie die meisten Lösungsmittel, leicht durch die Haut resorbiert, so daß beim Umgang etwas Vorsicht geboten ist ..."

Zu diesem Zeitpunkt lagen aber nicht nur ausführliche Ergebnisse von Tierversuchen über die Toxizität von DMF vor. In-

zwischen waren sogar Erkrankungen durch DMF beim Menschen beschrieben worden (TOLOT, DROIN, GENEVOIS 1958; MARTELLI 1960; REINL, URBAN 1965). Dimethylformamid erwies sich offensichtlich als ein Gift für Mensch und Tier.

In der vorliegenden Arbeit soll ein Überblick gegeben werden über die chemisch-physikalischen Eigenschaften von Dimethylformamid, seine Herstellung und Verwendung.

Weiter wird der Versuch unternommen, anhand der seit 1948 erschienenen Literatur über Dimethylformamid die Giftwirkung im Tierversuch, die Klinik und Pathologie der DMF-Vergiftung beim Menschen sowie arbeitsmedizinische Aspekte zusammenfassend darzulegen.

II. PHYSIKALISCHE UND CHEMISCHE EIGENSCHAFTEN VON DIMETHYLFORMAMID

1. Allgemeines

Dimethylformamid ist eine farblose, klare und leicht bewegliche Flüssigkeit von charakteristischem Geruch. DMF stellt das niedrigste Glied der N-Dialkylamide dar und enthält eine zentrale, stark polare Gruppe $\begin{array}{c} \text{---C---N<} \\ || \\ \text{O} \end{array}$, die für die überlegenen Lösungsmitelegeigenschaften verantwortlich zu sein scheint (GÜNTHER 1956, LANG 1960).

2. Physikalische Eigenschaften

Viele Autoren nennen zumindest einige physikalische Eigenschaften von DMF. Eine ausführliche Auflistung findet man bei KUTZSCHE (1965) und bei DU PONT (1972).

Die wichtigsten Daten sind:

Molekulargewicht	73,09
Siedepunkt (760 mm) °C	153
Gefrierpunkt °C	-61
Spezifisches Gewicht (0°-4°C)	0,9683
(4°-25°C)	0,9445
Dichte (20°C) g/cm ³	0,949
Brechungsindex (25°C) n _D	1,4269
Dampfdruck (25°C) mm Hg	3,7
Viscosität (25°C) cp=dyn s cm ²	0,802
Oberflächenspannung (25°C) dyn/cm	35,2
Spezifische Wärme (flüssig, 20°C) Btu/°C	0,49
Verdampfungswärme cal/g	137,79
Wärmeleitfähigkeit (23,5°C) cal s cm°C	440,0
Flammpunkt (Umschlagspunkt) °C	67
Entzündungstemperatur °C	443
Hygroskopie (30°C) 300 h 50 % rel.F.% Aufn.	34,0
Relative Verdampfung (760 mm) %	17,0

Unter atmosphärischen Bedingungen (760 mm HG; 25°C; 60 % Luftfeuchtigkeit) ergeben sich folgende Verdunstungswerte (KUTZSCHE 1965):

in	8	16	26	34	44	Stunden
	20	40	60	80	100	%

3. Lösungsvermögen

Dimethylformamid ist mit Wasser in jedem Verhältnis mischbar; eine Eigenschaft, die besonders bei seiner Verwendung zur Verformung und Verspinnung von Kunststoffen von größter Bedeutung ist. Unbeschränkt mischbar ist es auch mit Alkoholen, Estern, Äthern, chlorierten und aromatischen Verbindungen. Aliphatische Kohlenwasserstoffe lösen sich unter gewöhnlichen Bedingungen nicht, gehen jedoch bei höherer Temperatur in Lösung. Darüber hinaus werden auch andere Substanzen, z.B. Acetylen und Acetylenverbindungen, Vinyl- und Acrylharze, Nitrocellulose, Farbstoffe und Farbstoff-Zwischenprodukte, Lederfarblacke und verschiedene anorganische Stoffe, wie Schwefeldioxyd und Chlorwasserstoff, von Dimethylformamid gelöst (GÜNTHER 1956).

4. Chemisches Verhalten

Die thermische und chemische Stabilität von DMF zeigt sich darin, daß es unter Normaldruck, allerdings bei Abwesenheit von sauren oder alkalischen Medien, unzersetzt destilliert werden kann. Eine Verfärbung oder Aufspaltung tritt hierbei nicht ein. Über 350°C kann eine Zerlegung in Dimethylamin und Kohlenmonoxyd erfolgen.

DMF ist gegen UV-Strahlen empfindlich. Die Hauptzersetzungsprodukte sind Dimethylamin und Formaldehyd.

DMF zeigt in wässrigen Lösungen auch bei erhöhter Temperatur nur sehr geringe Tendenz zur Hydrolyse. Allerdings beschleunigen Zusätze von Säuren oder Alkali den Zerfall in Dimethylamin und Ameisensäure. So zeigten eingehende Prüfungen, daß in bis zu 50%igen wässrigen DMF-Lösungen bei 50° C und in 95%igen Lösungen bei 95° C kaum merkliche Hydrolyse auftritt. Unter den zuletzt genannten Bedingungen stellt sich nach 120stündigem Kochen ein Gleichgewichtswert von 0,17 % vollständig zerfallenem DMF ein. Der Zusatz von 0,1n Schwefelsäure zu einer 5 % Wasser enthaltenden DMF-Lösung bewirkt bei 95° C nach 24 Stunden einen Gleichgewichtswert mit 0,6 % hydrolysiertem DMF. Eine 20 % Wasser enthaltende Lösung enthält nach 326 Stunden bei derselben Temperatur 3,2 % vollständig hydrolysiertes DMF. Verseift man DMF alkalisch, beispielsweise durch Zugabe einer 0,06n Tetramethylammoniumhydroxydlösung zu einer 7,6 % Wasser enthaltenden DMF-Lösung, ergibt sich bei 95° C nach 265 Stunden ein Hydrolysewert von nur 0,4 %.

Unter den verschiedenen Reaktionen, in welche DMF eintreten kann, sind Addition, Formylierung, Halogenierung, Aminierung, Hydrolyse und Reaktionen mit Natrium möglich. P_2O_5 , $POCl_3$, BF_3 , HCl und SO_3 bilden kristalline Monokomplexe mit DMF, in denen große Mengen von Gas gelöst sein können. Tertiäre Amine können von Ketonen und DMF durch die Leuckart-Reaktion synthetisiert werden (DU PONT).

III. TECHNOLOGIE DES DIMETHYLFORMAMID

1. Darstellung

Die Darstellung des Dimethylformamid geschieht durch Einwirkung von gemischten Anhydriden der Ameisensäure mit anderen aliphatischen Säuren auf Dimethylamin. Sie ist 1899 im DRP. 115 334 (A. BEHAL) beschrieben.

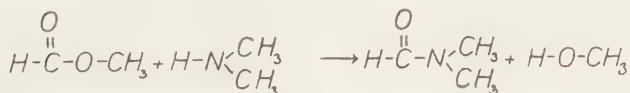
2. Großtechnische Herstellung

Zur großtechnischen Herstellung von DMF sind in der Literatur hauptsächlich zwei Verfahren genannt:

a) Hochdrucksynthese aus Dimethylamin und Kohlenmonoxyd.

Bei diesem Verfahren entsteht zunächst ein Gemisch von Mono- und Dimethylformamid. Zur Herstellung des Dimethylamin und dessen Umsetzung mit Kohlenmonoxyd zu Mono- und Dimethylformamid in einem Arbeitsgang läßt man ein Gemisch von CO und NH_3 auf Methanol oder Äthylenglykol bei 150° bis 300° C und 300 bis 1000 at einwirken, zweckmäßig in Gegenwart von Salzen aus einer starken Base und einer schwachen Säure, z.B. eines Alkalimetallsalzes einer aliphatischen Säure (Kalium- oder Natriumformiat bzw. -Acetat), auch von Kohlensäure oder Borsäure. Mono- und Dimethylformamid werden durch Destillation getrennt (GÜNTHER 1956, MASSMANN 1956).

b) Umsetzung von Dimethylamin mit Methylformiat nach modifizierten Verfahren nach der Gleichung:



Nach LANG (1960) wird heute fast ausschließlich dieses Verfahren angewandt. Hierfür wird eine Kolonne benutzt, bei der man in einem konzentrischen Innenzylinder das Methylformiat mit Dimethylamin fortlaufend umsetzt, während der Außenzylinder durch die Reaktionswärme und gegebenenfalls noch zusätzliche Heizung auf einer Temperatur gehalten wird, bei der das gebildete Dimethylformamid flüssig bleibt, das abgespaltene Methanol und in den Ausgangsstoffen noch vorhandene, niedriger als das Formamid siedende Bestandteile aber dampfförmig sind und am oberen Teil des Außenraumes der Kolonne abgeführt werden (GÜNTHER 1956, LANG 1960).

3. Verwendung und Verarbeitung

Aufgrund der Tatsache, daß in der Literatur mehrere Fälle von Vergiftungserscheinungen durch Dimethylformamid beschrieben sind, ist es von besonderem Interesse, zu wissen, wozu DMF im einzelnen verwendet werden kann, und wie es im Hauptanwendungsbereich - bei der Herstellung der Polyacrylnitrilfaser - großtechnisch verarbeitet wird. Daraus lassen sich Schlüsse ziehen, wo überall eine Gefährdung durch DMF auftreten kann.

a) Verwendung

Der weite Anwendungsbereich von DMF beruht fast ausschließlich auf der Verwendung als universelles Lösungsmittel. In der Medizin und deren Nachbargebieten wird Dimethylformamid verwendet als

- Medium und Lösungsmittel für Versuche in vitro mit tierischem und menschlichem Gewebe (RYBOVA 1965; RICHARDSON und SADLER 1967, SCHER, PREISLER und FRIEND 1973, STINNET, GILLELAND und EAGON 1973)
- Lösungsvermittler und Kristallisationsmedium für pharmazeutische Präparate (KUTZSCHE 1965; FLORIS und SIMONYI 1969; DU PONT 1972; VENTURELLA, GUALARIO und LANG 1973)

- Mittel zur Herabsetzung der Barriere für die transepidermale Diffusion bei örtlicher Anwendung von Medikamenten (WEPIERRE, NOUVEL, CABANNE und JAMES 1966; BAKER 1968)
- Trägersubstanz von Medikamenten bei deren äußerlicher Anwendung (MUNRO und STUGHTON 1965)
- Aufhellungsmittel zur schnelleren mikroskopischen Diagnostik von Dermatophytosen (KEJDA 1967)
- Lösungsmittel schwer löslicher Substanzen für die Entdeckung unbekannter biologischer Eigenschaften (KUTZSCHE 1965)

In der Chemie, Technik und Industrie wird DMF verwendet

- bei der Kunstharzverarbeitung als Lösungsmittel von Vinyl-Polymeren, Polyurethanen, Epoxyharzen, Cellulosederivaten, Phenol-Formaldehydharz, Polythiopolymeren, Polyamiden und vor allem Polyacrylnitril (GÜNTHER 1956, LANG 1960, DU PONT 1972)
- zum Lösen von Farbstoffen, insbesondere zum Färben von Leder, Holz, Papier, Textilien, Viscose (GÜNTHER 1956, LANG 1960, KUTZSCHE 1965, DU PONT 1972)
- zur Lack- und Lackfarbenherstellung (LANG 1960, DU PONT 1972)
- als Lösungsmittel und Reaktionsmedium bei einer Vielzahl von chemischen Reaktionen in der präparativen Chemie (LANG 1960, DU PONT 1972)
- als Elektrolyt-Lösungsmittel (DU PONT 1972, OELSCHLÄGER, OEHR und LIM 1973)
- zur Gasreinigung durch selektives Auswaschen (LANG 1960, DU PONT 1972)
- als Lösungsmittel zur Aufbewahrung von Acetylen in Druckgasflaschen (GÜNTHER 1956, LANG 1960, DU PONT 1972)
- bei der Petroleumverarbeitung und -veredelung, bei der Gewinnung von Diesel- und Heizöl (DU PONT 1972) zur Heizölentschwefelung (LANG 1960, DU PONT 1972)
- bei der Schmierölveredelung (LANG 1960)
- als Treibstoffadditiv (LANG 1960, DU PONT 1972)

b) Großtechnische Verarbeitung bei der Herstellung von
Polyacrylnitril-Fasern

Die Herstellung von Polyacrylnitril-Fasern mit Hilfe von DMF wird von REINL und URBAN (1965) beschrieben:

"Das in geschlossenen Apparaturen durch Dimethylformamid gelöste und in spinnbare Form gebrachte Polyacrylnitril wird automatisch von einem Spinnkessel den Spinnmaschinen zugeführt; diese bestehen aus einer Batterie senkrecht stehender, mehrere Meter hoher Spinnerschächte, die von heißer Luft oder sauerstoffarmem Schutzgas durchströmt werden. Im Kopf des einzelnen Spinnerschachts wird die Spinnmasse mittels geeigneter Düsen zu Fäden verformt, denen auf ihrem Weg durch den Schacht nach unten der größte Teil des DMF durch Verdampfung entzogen wird. Der unten aus dem Schacht austretende Faden wird dann über Fadenführungsorgane einer Kabelablage zugeführt, von wo er dann zur weiteren Bearbeitung, der sogen. Nachbehandlung, weitergeleitet wird. Das mit der Spinnerschachtluft abgezogene Lösungsmittel DMF wird nach Filtration mittels Kondensation und Auswaschung zurückgewonnen und dem Fabrikationsprozess wieder zugeleitet. Die noch im Spinnfaden verbleibenden geringen Mengen DMF, die völlig erst in der Nachbehandlung beseitigt werden, können nun bei Verlassen des Spinnerschachts zum Teil in die Umluft übertreten, wo sie aber normalerweise unter 20 ppm bleiben."

IV. VERSUCHE IN VITRO ZUR WIRKUNG DES DIMETHYLFORMAMID

1. Wirkung auf isolierte tierische Organe und Organteile

Yvette TARBOURIECH befaßte sich 1955 mit der Wirkung von Dimethylformamid auf Herzmuskulatur und vegetative Muskulatur. Sie kam im einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

a) Herzkammer (Weinbergsschnecke)

Das DMF bewirkte im Tauchbad bei geringen Konzentrationen zwischen 5 und 125 mM in der verwendeten 20%igen Ringer-Lösung sofortige tonotrope und inotrope Effekte, die leicht positiv sind. Dann nahmen der Tonus, die Amplitude und die Frequenz schrittweise ab. Die Kontraktionen dauerten mehr als 20 Std. an. Bei durchschnittlichen DMF-Konzentrationen von 250 mM war die Erhöhung des Tonus und der Amplitude stärker, fiel aber umso eher wieder ab. Die Kontraktionen dauerten nicht länger als 5 Std.. Bei Konzentrationen zwischen 375 und 625 mM war das Ansteigen des Tonus beträchtlich, aber nach 30 sec bis 15 min trat ein Herzstillstand in der Systole auf. Nach Waschungen nahm das Herz seine Tätigkeit wieder auf, aber mit verminderter Amplitude und Frequenz; diese Werte waren umso normaler, je kürzer die Zeit des Eintauchens in DMF war.

b) Wirbeltierherz (Frosch, Gattung rana temporaria)

Beim Wirbeltierherz genügt nicht einfaches Eintauchen in die DMF-Lösungen, sondern es ist eine direkte Instillation in die Kammer erforderlich.

Das Dimethylformamid bewirkte

- eine leichte Erhöhung der Spannkraft bei geringen Konzentrationen von 250 mM, ausgeprägter bei Konzentrationen zwischen 1250 und 2500 mM

- eine mehr oder weniger flüchtige positiv inotrope Wirkung, gefolgt von einer negativ inotropen Wirkung, die sich innerhalb von 1 bis 10 min zeigte
- eine immer negativ chronotrope Wirkung mit einer gewissen Arythmie.

Je höher die DMF-Konzentration lag, umso früher trat der Herzstillstand ein, bei einer Konzentration von 2500 mM schon nach 1 bis 3 min.

Nach dem Waschen erlangte das Herz seine ursprüngliche Kontraktilität wieder.

c) Herzvorhofmuskel (Meerschweinchen)

BURGES, BLACKBURN und SPILKER machten 1969 ähnliche Beobachtungen wie TARBOURIECH. DMF verursachte eine auffallend positiv inotrope Reaktion auf ein elektrisch stimuliertes Herzvorhofpräparat (Meerschweinchen). Bei Konzentrationen oberhalb derjenigen, die eine maximale Kontraktion verursachte, kam es zu plötzlichem Spannungsabfall und bei noch höherer DMF-Konzentration (um 20 Vol. %) trat eine irreversible Geweschädigung ein. Diese Reaktionen änderten sich weder durch α - oder β -adrenergische Rezeptor-Antagonisten, noch durch eine Reserpin-Vorbehandlung der Meerschweinchen.

d) Iris des Froschauges

Die Abhängigkeit des Pupillendurchmessers von DMF-Konzentrationen zwischen 0,5 und 2 Vol.% wurde am isolierten Froschauge im Tauchbad untersucht. Die Messungen zeigten, daß sich die Mydriasis direkt proportional zur DMF-Konzentration der Lösung, in die das Auge eingebracht wurde, verhielt. DMF verhielt sich also in diesem Versuch wie ein Parasympathikolytikum oder ein Sympathikomimetikum.

e) Dünndarm (Meerschweinchen und Kaninchen)

Die Versuche wurden in einer physiologischen Lösung nach Tyrode durchgeführt. In der Wirkung unterschiedlicher DMF-

Konzentrationen auf Meerschweinchendünndarm ließen sich kaum Gesetzmäßigkeiten ablesen. Konzentrationen zwischen 5 und 75 mM bewirkten positiv tonotrope und chronotrope und negativ inotrope Reaktionen. Die Peristaltik kam nach 45 bis 60 min zum Stillstand. Bei Konzentrationen zwischen 100 und 150 mM kam es zu unterschiedlichen Effekten auf den Tonus. Bei einem Teil kam es zu einem Anstieg des Tonus, bei einem anderen zum Abfall. Die Peristaltik kam schon nach 3 bis 20 min zum Stillstand. Bei Konzentrationen von 200 und 250 mM tritt sofort eine inotrope und negativ chronotrope Wirkung ein, die Paralyse der Bewegungen tritt innerhalb von 10 sec bis 4 min ein. Wiederholte Waschungen stellen beim Dünndarm seine anfängliche Kontraktilität wieder her, aber bei einer verminderten Amplitude. Die Reaktionen des Kaninchendünndarms auf DMF sind ähnlich denen des Meerschweinchendünndarms, insbesondere bezüglich des Stillstandes der Peristaltik. DMF verursacht frühzeitig eine Schwächung der intestinalen Fasern und eine Verminderung der Amplitude bei Konzentrationen über 75 mM. Die Frequenz der Kontraktionen ist unverändert oder leicht erhöht.

f) Uterus (Meerschweinchen)

Mit Meerschweinchenuterus wurden vier verschiedene Untersuchungen durchgeführt.

- Uterus ohne spontane Kontraktionen: DMF bleibt ohne Wirkung.
- Uterus mit spontanen Kontraktionen: DMF übt eine hemmende Wirkung auf die Kontraktionen aus, bei Konzentrationen von 150 mM etwas verzögert und sofort bei Konzentrationen von 200 bis 300 mM. Der tonotrope Effekt ist stark negativ.
- Uterus, der durch posthypophysären Extrakt verkrampft ist: DMF wirkt wie ein kräftiges Spasmolytikum. Bei Konzentra-

tionen um 250 mM werden die verkrampften Muskelfasern sofort und definitiv dekontrahiert.

- Posthypophysärer Extrakt bleibt ohne Wirkung auf den Uterus, der zuvor in ein Bad mit DMF von der Konzentration um 150 mM eingetaucht wurde.

2. Wirkung auf isolierte Zellen

a) Hämolyse

TARBOURIECH (1955) untersuchte die hämolytische Wirkung von DMF auf Menschen- und Hundeerythrozyten. Die Hämolyse wurde auf Grund einer Verfärbung der jeweiligen Lösung konstatiert. Bei 50 Vol.% DMF in der Versuchslösung war die Hämolyse total, bei höheren DMF-Konzentrationen kam es zu kastanienbraunen Agglutinationen der Erythrozyten. Keine Hämolyse konnte festgestellt werden für Menschenblut bei DMF-Konzentrationen unter 33 Vol.%, bei Hundeblut unter 25 Vol.%.

KUTZSCHE (1965) stellte auf andere Art die Erythrozytenschädigung durch DMF fest. Er stellte mit Ringerlösung Ansätze von 50000 Frosch-Erythrozyten/ml in den verschiedenen DMF-Konzentrationen ein. Die jeweilige Schädigung wurde durch Auszählen der geschädigten Erythrozyten ermittelt. Bei 50 % DMF betrug sie 100 %, bei 10 % DMF noch 2 % und erst bei 5 % DMF null.

b) Tumorzellen

KUTZSCHE prüfte auch den Einfluß von DMF auf Carcinomzellen. Die Asciteszellzahl von 25000 wurde durch DMF redu-

ziert, wie es die Tabelle 1 zeigt.

Tabelle 1. Lysis von Asciteszellen in DMF-Lösungen unterschiedlicher Konzentration. (KUTZSCHE 1965)

DMF %	Anzahl der Asciteszellen	Lysis in %
100	0	100
50	4 150	ca. 84
25	13 000	ca. 50
12,5	23 500	ca. 6
6,25	25 000	0
3,1	25 000	0

SCHER, PREISLER und FRIEND wiesen 1973 nach, daß Leukämiezellen, nach FRIEND bei Mäusen durch Viren künstlich erzeugt, in einem Medium mit 1 Vol. % DMF noch gut wuchsen. Höhere DMF-Konzentrationen waren jedoch zytotoxisch.

c) Spermatozoen

Auf der Suche nach einem Schutzmittel, das die Motilität von menschlichen Spermatozoen beim Einfrieren erhalten sollte, untersuchten RICHARDSON und SADLER 1966 die Toxizität verschiedener Nichteletrolyte. DMF in Konzentrationen zwischen 2,5 % und 10 % hatte eine wesentlich höhere toxische Wirkung auf Spermatozoen als Glycerol, Dimethylsulfoxid, Äthylenglykol, Methylformamid, Methylacetamid und Dimethylacetamid. Der Verlust der Motilität betrug nach 30 min in der 2,5 %igen DMF-Lösung $11 \pm 4,5$ %, gesteigert auf $88,4 \pm 5,2$ % nach 60 min in der 10 %igen DMF-Lösung.

3. Wirkung auf Mikroorganismen

a) Trichomonaden

Trichomonas vaginalis und *Trichomonas foetus* vermehrten sich bei Zusätzen von 1 % DMF zu einem Nährsubstrat noch normal. Bei einem Zusatz von 2 % bestand noch eine unspezifische Trichomonastase, während bei 4 % sämtliche Protozoen abstarben (KUTZSCHE 1965).

b) Germistatische Wirkung

KUTZSCHE wies auch eine germistatische Wirksamkeit von DMF nach. Seine Ergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2. Germistatische Wirkung von DMF-Zusätzen zum Nährsubstrat bei verschiedenen Keimen. (nach KUTZSCHE 1965)

Keim	Medium jeweils 5 ml	Hemmung		
		total bei DMF-Zusatz in %	teilweise	keine
<i>Staphylococcus</i> aur. SG 511	Dextrose- Bouillon ohne Pepton	5	3,2-1,6	1,2
<i>E. coli</i>	Sautonlösung var. 2 % Glycerin	5	3,2-1,6	1
<i>Candida alb.</i>	Schrauf- stätter- Lösung	5	4 - 2	
<i>Aspergillus</i> niger	Schrauf- stätter- Lösung	6,4	5 - 1,6	1,2
<i>Aspergillus</i> fumigatus				
<i>Penicillium</i> notatum				

c) Sporenaktivierung

WIDDOWSON zeigte 1967, daß DMF nicht nur biologische Vorgänge hemmen, sondern auch aktivieren kann. Er stellte eine Suspension von *Bacillus pantothenicus*-Sporen her, in der nur 27,4 % fähig waren, Kolonien auf Pepton-Agar zu bilden. Die Suspension wurde mit einer 90%igen DMF-Lösung bei 4° C 1 min lang behandelt. Dadurch erhöhte sich die Fähigkeit der Sporen, Kolonien zu bilden, auf 70 - 80 %. In der Kontrolllösung fand keine weitere Aktivierung der Sporen statt.

4. Enzymatische Reaktionen

a) Wirkung von Dimethylformamid auf Enzyme

BURGES, BLACKBURN und SPILKER (1969) versuchten für ihre Beobachtungen, die sie an Herzmuskelpräparaten mit DMF-Lösungen machten (siehe oben), eine biochemische Erklärung zu finden. Sie untersuchten deshalb die Wirkung von DMF auf die Aktivität der Adenyl-Cyclase, Na-, Ka-ATPase und die mikrosomale Ca-Transport-ATPase. DMF stimulierte den mikrosomalen Ca-Transport und hemmte Na-,Ka-ATPase-Aktivität. Adenyl-Cyclase war gehemmt, auch nach Isoproterenol-Stimulation. Der Ca-Transport war am stärksten stimuliert bei einer DMF-Konzentration von 10 Vol.%, bei höheren Konzentrationen war er wieder abfallend. Die Hemmung der Na-,Ka-ATPase betrug 89,1 % bei einer DMF-Konzentration von 20 Vol.%.

TYLER und ESTABROOK (1966) untersuchten die Wirkung verschiedener organischer Lösungsmittel, darunter auch DMF, auf Komponenten der Atmungskette. Jedes dieser Lösungsmittel verursachte eine auffällige Hemmung der Atmungskettenaktivität. DMF wurde als unspezifischer Hemmer bezeichnet, obgleich eine starke Wirkung auf die Aktivität der NADH-Oxidase nachgewiesen wurde. Die Hemmung war direkt proportional zur Molarität des Lösungsmittels.

Auch CONOVER (1969) untersuchte die Wirkung von DMF auf die Atmungskette und wies eine Hemmung der oxidativen Phosphorylierung nach. Der Grad der Hemmung der ATPase betrug ca. 50 % bei einer DMF-Konzentration von 15 Vol.%. Bei 50 Vol.% DMF war die Hemmung total und irreversibel.

b) Enzymwirkung auf Dimethylformamid

Bei der Erforschung des Metabolismus von DMF fanden BARNES und RANTA (1972) N-Methylformamid als ein Abbauprodukt. In einem Rattenleberhomogenat wurde DMF durch das Enzym N-Methylase demethyliert. Leberhomogenate von Ratten, die mit Phenobarbital vorbehandelt waren, zeigten eine stärkere Demethylierung.

V. TOXIKOLOGIE DES DIMETHYLFORMAMID IM TIERVERSUCH

A) Toxizität

1. Akut

Bei Toxizitätsbestimmungen im Tierversuch wird die akute Toxizität eines Wirkstoffes gewöhnlich mit der mittleren letalen Dosis, der LD_{50} angegeben. Die LD_{50} ist ein statistischer Wert, der angibt, bei welcher Dosis voraussichtlich 50 % der vergifteten Tiere sterben. Bei diesen Bestimmungen ist es wichtig, Applikationsarten zu wählen, die eine genaue Messung der verabreichten Dosis zulassen.

Im Inhalationsversuch ist eine genaue Ermittlung der vom Versuchstier tatsächlich aufgenommenen Stoffmenge kaum möglich. Ähnliches gilt für percutane Applikation, da bei einem relativ leicht flüchtigen Stoff, wie es DMF ist, der Schwund durch Verdampfen in die Umgebung nicht genau gemessen werden kann. TARBOURIECH (1955) bezeichnet sogar die intravenöse Applikation als unsicher, da DMF in hoher Konzentration eine sofortige Verstopfung in dem betroffenen Blutgefäß verursacht und so eine generalisierte Wirkung nicht zuläßt.

Die Toxizität von DMF wurde erstmals von SMYTH und CARPENTER (1948) ermittelt, die in einem sogenannten "Range Finding Test" im Tierversuch eine Reihe von Chemikalien systematisch untersuchten. Die LD_{50} wird für Ratten bei oraler Gabe mit 7,0 g/kg Körpergewicht, für Kaninchen bei perkutaner Gabe mit 5,0 ml/kg angegeben.

TARBOURIECH (1955) arbeitete mit weißen Mäusen. Aus den schon erwähnten Gründen wurde das DMF in Konzentrationen zwischen 20 und 25 Vol.% verabreicht, und zwar intravenös und intraperitoneal. Die Ermittlung der LD_{50} wurde nach mehreren Verfahren durchgeführt, graphisch und rechnerisch. Die ermittelten Werte waren bei intravenöser Applikation 5,9 g/kg, bei

intraperitonealer Applikation 6,39 g/kg. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich hierbei über 24 h. Im gleichen Beobachtungszeitraum ermittelte MASSMANN (1956 I) an Ratten bei subkutaner Injektion eine LD_{50} von 0,78 ml/100 g, entsprechend 7,41 g/kg. Eine längere Beobachtungszeit ergab ein erhebliches Absinken der LD_{50} , da viele Tiere erst nach 24 h verendeten. So fiel bei TARBOURIECH die LD_{50} zwischen 24 und 48 h um 5,6 % auf 5,57 g/kg bei intravenöser Verabreichung und um 6,9 % auf 5,95 g/kg bei intraperitonealer Verabreichung. MASSMANN beobachtete die Tiere bis zu 21 Tage. An Mäusen ergab sich eine LD_{50} von 0,3 ml/100 g, entsprechend 2,85 g/kg bei i.p. Applikation, an Ratten i.p. 1,33 g/kg, s.c. 3,61 g/kg, oral 3,52 g/kg.

DAVIS und JENNER (1959) wählten bei Mäusen einen Beobachtungszeitraum von 28 Tagen und ermittelten eine noch niedrigere LD_{50} als TARBOURIECH bzw. MASSMANN, nämlich 1,12 g/kg bei i.p. Applikation.

Weitere LD_{50} -Bestimmungen wurden von THIERSCH (1962), KUTZSCHE (1965), SCHOTTEK (1970) und PHAM HUU CHANH und Mitarb. (1971) durchgeführt. THIERSCH macht keine Angaben über Beobachtungszeit und Konzentration. KUTZSCHE führte an weißen Mäusen die Toxizitätsbestimmung mit unterschiedlichen DMF-Konzentrationen durch. Tab. 3 zeigt die LD_{50} -Werte.

Tabelle 3. Akute Toxizität bei weißen Mäusen mit unterschiedlichen DMF-Konzentrationen und Verabreichungsformen. LD_{50} -Werte in g DMF/kg. Körpergewicht. (KUTZSCHE 1965)

Verabreichungsform	DMF-Konzentration				
	2 %	10 %	20 %	30 %	100 %
oral		5,4	7,6	6	5,9
im.		3,8	6,3	4,3	3,9
ip.		4,4	4,0	4,0	3,9
sc.		5,6	6,6	6,5	4,5
iv.	0,88	3,8	4,1	4,2	2,5

PHAM HUU CHANH und Mitarb. ermittelten die LD_{50} von DMF im Vergleich mit Formamid und seinen N-Methyl- und N-Äthyl-Derivaten. Die Bestimmung wurde für mehrere Beobachtungs-Zeiträume durchgeführt.

Tabelle 4 stellt die ermittelten LD_{50} -Werte der einzelnen Autoren zusammen (siehe S. 28).

2. Subakut

Die Prüfung der subakuten Toxizität eines Giftes dient der Bestimmung der Minimal- und Maximaldosis sowie der möglichen Bedeutung von Kumulation und Toleranzentwicklung. Die Minimaldosis wird bei einigen Autoren mit LD_{100} oder ALD (allgemein bzw. absolut letale Dosis) benannt und gibt die Dosis an, die mindestens notwendig ist, um bei einmaliger bestimmter Applikation ein Tier einer bestimmten Art mit Sicherheit zu töten.

Für den Begriff Maximaldosis gibt es unter den Autoren zwei verschiedene Definitionen: Einmal die maximal tolerierte, gerade noch subletale Dosis (MASSMANN 1956, DAVIS und JENNER 1959, DU PONT 1972) und zum anderen die Maximaldosis, die überhaupt jemals eine tödliche Wirkung hervorrufen könnte, aber für die meisten Versuchstiere subletal ist (TARBOURIECH 1955). PHAM HUU CHANH und Mitarb. (1971) geben sowohl eine gerade tödliche Maximaldosis (dose maximale jamais mortelle), als auch eine subletale Dosis an (dose infralethale).

Tabelle 4. Zusammenstellung von LD₅₀-Werten, ermittelt von den in Kap. V.A) 1. erwähnten Autoren.
Benennung in g DMF/kg Körpergewicht.

Autor	LD ₅₀	Tier	Appl. Art	Beobachtungs- zeitraum
Smyth u. Carpenter 1948	7,0	Ratte	p.o.	
	4,75	Kaninchen	p.c.	
Tarbouriech 1955	5,9	Maus	i.v.	24 h
	5,57	"-	i.v.	48 h
	6,39	"-	i.p.	24 h
	5,95	"-	i.p.	48 h
Massmann 1956	3,52	Ratte	p.o.	21 d
	1,33	"-	i.p.	21 d
	7,41	"-	s.c.	24 h
	3,61	"-	s.c.	21 d
	2,85	Maus	i.p.	21 d
Davis u. Jenner 1959	1,12	Maus	i.p.	28 d
Thiersch 1962	3,0	Ratte	p.o.	
	2,5	"-	i.p.	
Kutzsche 1965	2,5	Ratte	i.v.	
	4,75	"-	p.c.	
	5,9	Maus	p.o.	
	2,5	"-	i.v.	
	3,9	"-	i.p.	
	4,5	"-	s.c.	
	3,9	"-	i.m.	
	1,8	Kaninchen	i.v.	
	1,05	Meerschw.	i.v.	
	0,47	Hund	i.v.	
Schottek 1970	5,5	Ratte	i.p.	
	11,2	"-	p.c.	
Pham Huu Chanh u. Mitarb. 1971	4,6	Ratte	i.p.	24 h
	3,8	"-	i.p.	26 d
	5,2	Maus	i.p.	24 h
	4,2	"-	i.p.	6 d

Tabelle 5. Maximal- und Minimaldosis für eine letale Wirkung von DMF, zusammengestellt nach ihren Ermittlern. Die Benennung erfolgt in g DMF/kg Körpergewicht.

Autoren	LD ₀	DMJM ⁺⁾	LD ₁₀₀	Tier	Appl.Art
Tarbouriech ⁺⁾ 1955		3,0	7,0	Maus	i.v.
		5,6	7,0	Maus	i.p.
Massmann 1956	0,47		5,7	Maus	i.p.
	0,09		3,8	Ratte	i.p.
	0,95		7,6	-"	s.c.
	0,95		7,6	-"	p.o.
Davis u. Jenner 1959	0,5		3,98	Maus	i.p.
Pham Huu Chanh u.Mita. ⁺⁾ 1971	1,0	3,5	8,0	Ratte	i.p.
	2,0	2,0	8,0	Maus	i.p.
Du Pont 1972			2,25	Ratte	p.o.
			3,4	Meerschw.	p.o.
			5,0	Kaninchen	p.c.

⁺⁾ DMJM = Dose Maximale Jamais Mortelle

SMYTH und CARPENTER (1948) ermittelten auch im Inhalationsversuch mit DMF eine Toleranzgrenze. Für Ratten erwies sich ein Aufenthalt von 4 h in gesättigtem DMF-Dampf (ca. 5000 ppm) als noch subletal. Der Versuch wurde vom Haskell-Laboratorium der Firma DU PONT bestätigt. Jedoch fand sich, daß eine sechsstündige Inhalation unter den gleichen Bedingungen für Ratten tödlich verlief und eine Schädigung von Lunge, Leber und Niere bewirkte (DU PONT 1972). 10 Ratten wurden der Hälfte dieser Konzentration (ca. 2500 ppm) an fünf aufeinander folgenden Tagen täglich 6 h ausgesetzt. 8 Tiere verendeten, eines nach 2 Expositionen, sieben ein bis drei Tage nach der 5. Exposition (CLAYTON und Mitarb. 1963 im Haskell-Laboratorium).

HECHT (1949) beschreibt ebenfalls Inhalationsversuche:

"Werden in einem Versuchsraum von 400 l 4 g bzw. 20 g DMF durch Erhitzen auf 100° C innerhalb von einer Std. völlig zum Verdampfen gebracht, so zeigten in diesem Raum befindliche Mäuse, Ratten und Meerschweinchen während des Aufenthalts darin (4 h) sowie auch später keine Vergiftungserscheinungen. Je eine Maus verendete später ohne sicheren Versuchszusammenhang, die übrigen Tiere überlebten einen Monat.

In einer anderen Versuchsreihe wurden je eine Maus, eine Ratte, ein Meerschweinchen, ein Kaninchen und eine Katze 8 h lang einem strömenden Luftgemisch mit 6,2 mg DMF/l ausgesetzt. Die Tiere überstanden diese dynamische Inhalation symptomlos.

Versuche mit wiederholter Inhalation wurden in der selben Weise zunächst mit 2,5 mg DMF/l Luft bei Katzen, Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten durchgeführt. Dabei wurden die Tiere an 5 Tagen der Woche je 8 h lang behandelt. Ein Kaninchen verendete nach fünfmaliger Exposition, die übrigen Tiere überlebten je 20 Expositionen ohne erkennbaren Nachteil."

MASSMANN (1967) schreibt Dimethylformamid nach Beobachtungen im Tierversuch und an Menschen eine kumulative Toxizität zu. Zu diesem Thema machte SCHOTTEK (1970) genauere, spezifische Versuche. Nach wiederholter Vergiftung von Ratten per inhalationem, percutan oder per iniectionem mit subletalen DMF-Konzentrationen bzw. Dosen von 1/20 bis 1/10 LC₅₀ bzw. LD₅₀ konnte er keine nennenswerte Stoffkumulation feststellen. Die DMF-Einwirkungen werden bei Einhaltung eines Applikationsintervalls von 24 h vom Organismus der Ratten bewältigt. Dagegen konnte er eine Wirkungskumulation dem DMF nicht absprechen. Dafür spricht, daß im Anschluß an die wiederholten Vergiftungen mit subletalen DMF-Konzentrationen bzw. Dosen die einmalige Verabreichung der LD₅₀ alle Versuchstiere nach spätestens 48 Stunden verenden ließ.

Was für Lungenatmer Inhalationsversuche sind, ist für Fische gleichbedeutend einem Aussetzen in DMF-Lösungen.

MASSMANN (1956 I) setzte Gruppen von sieben Fischen (*Rhodeus amarus*) in Wasser mit bestimmten DMF-Konzentrationen für 24 h und beobachtete sie danach 21 Tage in reinem Wasser. Eine 0,1 %ige Lösung zeigte keine Wirkung. 0,5 % DMF im Wasser hatte keine unmittelbare Wirkung, zwei Fische verendeten aber innerhalb von 15 Tagen. In 1 % DMF wurden die Fische nach 30 Minuten leicht unkoordiniert. Nach acht Tagen hatte nur noch ein Fisch überlebt.

Zum Nachweis perkutaner Giftwirkung von DMF ließ MASSMANN (1956 I) die Schwänze von lebenden Ratten acht Stunden lang in konzentrierte DMF-Lösung hängen. Alle Ratten starben innerhalb von ein bis vier Tagen nach der DMF-Applikation.

3. Chronisch

Im chronischen Toxizitätsversuch wird die Wirkung eines Giftes bei mehrmaliger Gabe einer subletalen Dosis über einen bestimmten Zeitraum hinweg ermittelt. Am Ende der Versuchsreihe werden die Tiere auf pathologische und histopathologische Veränderungen oder auf Gewichtsunterschiede im Vergleich mit einer Kontrollgruppe untersucht. Die durch Dimethylformamid geschädigten Organe sollen im folgenden nur genannt werden, Einzelheiten dazu weiter unten.

MASSMANN (1956 II) wies nach, daß Dimethylformamid bei länger dauernden Inhalationsversuchen in Konzentrationen bis zu etwa 100 ppm herab Schädigungen an Katzen und Ratten erzeugt. Bei einer durchschnittlichen Luftkonzentration von 450 ppm und achttündiger täglicher Einwirkung starb eine Katze nach 28, die andere nach 48 Tagen. 6 von 16 Ratten verendeten innerhalb von 56 Tagen. Bei einer DMF-Konzentration von etwa 230 ppm überlebten beide Katzen die Versuchszeit. Eine zeigte deutliche Zeichen einer Vergiftung. Die Ratten

waren jedoch symptomlos. Bei durchschnittlich 100 ppm waren auch nach 120 Tagen bei Katzen noch keine Zeichen einer Vergiftung bemerkbar. Es wurden jedoch Organschäden nachgewiesen, sowohl an verendeten als auch an getöteten Tieren, bei Ratten bereits nach 65 Tagen bei einer DMF-Konzentration von 100 ppm. Die Möglichkeit einer Nierenschädigung wurde nicht ausgeschlossen.

MASSMANNs Beobachtungen bestritt HOFMANN (1960). Nach seinen Angaben vertrugen im chronischen Inhalationsversuch Katzen und Kaninchen die täglich sechsstündige Inhalation von 300 ppm DMF 10 Monate lang ohne klinisch erfaßbare Leber- oder Nierenschädigungen. Selbst die täglich sechsstündige Inhalation von ca. 1000 ppm DMF sollte von Ratten und Katzen 10 Wochen lang ohne klinisch oder histologisch nachweisbare Leberschädigungen vertragen werden. Über die Letalität dieser Versuche werden keine Aussagen gemacht. Andere Verfasser (CLAYTON u. Mitarb. 1963, KUTZSCHE 1965, MARTELLI 1960) teilen jedoch nach eigenen Versuchen mehr die Meinung MASSMANNs.

CLAYTON und Mitarb. (1963) testeten die chronische Toxizität von Dimethylformamid, indem sie Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde 58 mal für jeweils 5 1/2 Stunden DMF in einer durchschnittlichen Konzentration von 23 ppm in der Atemluft aussetzten mit einer abschließenden halbstündigen Exposition in 426 ppm. Mit Ausnahme der Hunde wurden bei den Tieren keine klinischen Zeichen einer Vergiftung beobachtet. DMF hatte auch keine Wirkung auf das Körpergewicht. Bei den Hunden zeigte sich während des Versuchs ein Blutdruckabfall, am Ende wurden degenerative anatomische Veränderungen am Herzmuskel festgestellt. Die Hauptwirkung des Inhalationsversuches mit DMF zeigte sich an den Organen Leber, Pankreas, Milz, Niere, Nebenniere und Thymus. Die wiederholten Expositionen bei niedriger DMF-Konzentration mit abschließender

Spitzenbelastung hatten also erhebliche toxische Wirkungen hervorgerufen.

KUTZSCHE (1965) bestätigt nach eigenen Untersuchungen die geschilderten Effekte von CLAYTON und Mitarb. im wesentlichen. 10 Mäuse erhielten 6 Wochen lang an sechs Tagen der Woche 0,53 g/kg einer 30%igen wässrigen DMF-Lösung in nicht genannter Verabreichungsform. Innerhalb der Versuchszeit starb am 9. und 19. Tag je ein Tier. Nach 6 Wochen wurden die Überlebenden getötet. Bei sämtlichen 8 Tieren wurde ein Leberschaden nachgewiesen.

MARTELLI (1960) sah bei einmaliger peroraler und perkutaner Applikation von 10 ml DMF bei Meerschweinchen nach Sektion der Tiere Zeichen einer akuten Leberstase und Stauungsniere.

B) Symptomatologie der Dimethylformamid-Vergiftung

Eine Vergiftung mit Dimethylformamid ist als solche nicht immer allein auf Grund ihrer Symptome zu erkennen. Es ist auch nicht möglich, durch Verabreichung bestimmter Dosen voraussagbare Symptome mit Sicherheit zu verursachen. Die Beobachtungen der einzelnen Autoren weichen zumindest geringfügig voneinander ab. Manche Symptome treten aber bei entsprechender Dosierung des DMF nahezu immer auf.

Die ausführlichste Beschreibung von Symptomen bei einer DMF-Vergiftung findet sich bei TARBOURIECH (1955). Die Autorin verwendet für ihre Versuche weiße Mäuse. Die beobachteten Symptome werden verursacht durch einmalige Applikation von gerade subletalen bis zu absolut letalen Dosen.

Die Wirkung des Dimethylformamid ist bei intravenösen Injektionen von 2 bis 7 g/kg vor allem durch sofortige Schüttelkrämpfe charakterisiert, deren Intensität mit den verabreich-

ten Dosen ansteigt. Die Anzahl der Versuchstiere, die von diesen Krämpfen befallen werden, steigt gleichmäßig mit den Dosen von etwa 15 - 20 % auf 100 %. Der Tod tritt meist im Verlauf dieser Schüttelkrämpfe ein. Bei niedrigen DMF-Gaben tritt häufig unmittelbar nach der Injektion noch vor den Schüttelkrämpfen eine mehrere Minuten andauernde Betäubung ein. Die Tiere, welche die Schüttelkrämpfe überstehen oder davon verschont bleiben, werden meist an den Hinterbeinen von einer lokalen Paralyse befallen, verbunden mit einer , Tachycardie und Polypnoe über mehrere Stunden, unterbrochen von diaphragmatischen Spasmen. Der Endzustand ist eine totale Entkräftung.

Bei intraperitonealer Applikation des Dimethylformamid sind ebenfalls Schüttelkrämpfe, lokale Paralyse - in den meisten Fällen an den Hinterbeinen -, Tachykardie, Polypnoe und diaphragmatische Spasmen zu beobachten. Jedoch liegt die Häufigkeit der einzelnen Symptome anders als bei i.V.-Verabreichung; so treten Schüttelkrämpfe nur vereinzelt auf. Das charakteristische Symptom ist hier eine mit der Dosis ansteigende allgemeine Erregung der Tiere, verbunden mit einer übersteigerten Reizbarkeit.

Nach Beobachtungen von MASSMANN (1956 I) erzeugt DMF bei Ratten teilweise eine Betäubung nach subkutaner Injektion von 0,8 - 1,6 ml. Weitere Symptome sind eine allgemeine Apathie und Appetitmangel mit folgendem Gewichtsverlust. Ausdrücklich verneint wird die Beobachtung von Zittern, Narkose, Krämpfen und Lähmungen.

Bei intraperitonealer Injektion von 0,5 - 5 g/kg Körpergewicht konnten hingegen DAVIS und JENNER (1959) bei Mäusen partielle Lähmungen, und zwar an den Hinterbeinen, beobachten. Eine generalisierte Schwächung der Tiere war bei Höchstdosierung des DMF von erhöhter Erregbarkeit begleitet.

MARTELLI (1960) verabreichte Meerschweinchen mit einem mittleren Gewicht von 0,35 kg 10 cm^3 reines DMF mittels einer Magensonde. Sofort nach der Applikation des Stoffes zeigten die Tiere Zeichen einer Unverträglichkeit wie Würgen und Erbrechen. Weitere Symptome waren bis eine Stunde vor dem Verenden der Tiere - nach 5 bis 7 Tagen - nicht zu beobachten. Dann sah man aber Muskelkontraktionen, tonisch-klonische Krämpfe und Nahrungsverweigerung. Bei Meerschweinchen, die percutan mit DMF vergiftet wurden, traten die gleichen Symptome auf.

CLAYTON, BARNES, HOOD und SCHEPERS (1963) berichten von Untersuchungen im Haskell Laboratory von DU PONT, wo Ratten sechs Stunden täglich einer mittleren DMF-Konzentration von 2500 ppm ausgesetzt wurden. Die beobachteten Symptome waren fortschreitende Schwächung, Übelkeit und Gewichtsverlust. Bei eigenen Untersuchungen setzten CLAYTON und Mitarbeiter Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde an 58 aufeinander folgenden Tagen für je 5 1/2 Stunden einer DMF-Konzentration von 23 ppm aus mit einer abschließenden halbstündlichen Spitzenbelastung von 426 ppm. Symptome einer Schädigung der Tiere wurden hierbei nicht beobachtet.

SCHOTTEK (1970) stellte bei Inhalationsversuchen mit Ratten Apathie, schlechte Pflege des Felles und Gewichtsverlust fest. Die Tiere waren 5 bis 10 mal je 4 Std. DMF-Konzentrationen zwischen 250 und 600 ppm ausgesetzt.

PHAM HUU CHANH und Mitarbeiter (1971) verabreichten Ratten und Mäusen DMF intraperitoneal sowohl als hohe Einzeldosis von 8 g/kg als auch wiederholt in subletalen Dosen von 1 - 2 g/kg. Die beobachteten Symptome waren Verringerung der Bewegungsaktivität bis zur völligen Unbeweglichkeit, Erschöpfungszustände und Schlafsucht, starke Transpiration.

C) Pathologie und Histopathologie

1. Lokale Wirkung

Bei örtlicher Anwendung von DMF und bei Kontamination des Epithels mit DMF kommt es bei Versuchstieren zu einer umschriebenen Wirkung.

Bei subcutaner, intracutaner und intramuskulärer Injektion von wässrigen DMF-Lösungen beobachtete KUTZSCHE (1965) Nekrosen. Es war nicht sicher, ob diese Nekrosen durch DMF-Einwirkung entstanden oder dem Umstand zuzuschreiben sind, daß die Injektionslösungen nicht isotonisch waren.

a) Wirkung auf die Haut

Bei Applikation von DMF auf Meerschweinchenhaut kann vorübergehend ein Erythem entstehen (DU PONT 1972). Die Einreibung von DMF auf rasierte Kaninchenhaut löste jedoch keine Hautreizung aus (KUTZSCHE 1965).

Die Reizwirkung am Ohrlöffel des Kaninchens, die mit einem Wattebausch geprüft wurde, der mit konzentriertem DMF 1 Stunde eingebunden blieb, führte zu Bläschenbildung. Die Abheilung erfolgte erst 14 Tage später unter Schorfbildung (KUTZSCHE 1965).

Schwänze von lebenden Ratten, acht Stunden lang in konzentrierte DMF-Lösung getaucht, waren nach ein paar Tagen gerbt und mumifiziert (MASSMANN 1956 I).

b) Wirkung auf das Auge

Bringt man 0,1 ml einer 10%igen wässrigen DMF-Lösung in den Conjunctivalsack des Kaninchens, so kann man Tränenfluß und anschließend eine leichte Rötung beobachten, die sich innerhalb von 2 Tagen zurückbildet. Mit zunehmender Konzentration steigern sich diese klinischen Effekte. So bildet sich die starke Rötung und Verklebung des Auges nach einer unverdünnten DMF-Gabe nach 4 Tagen noch nicht zurück. Hornhautschäden wurden nicht beobachtet (KUTZSCHE 1965). Unverdünntes DMF

kann jedoch vorübergehende Hornhautschäden verursachen (DU PONT 1972). MASSMANN (1956 I) beobachtete bei 25%iger DMF-Lösung noch keine Effekte auf die Conjunctiva.

c) Wirkung auf den Respirationstrakt

Bei Inhalation von DMF-Dämpfen bis herab zu Konzentrationen von 100 ppm kann es zu einer lokalen Wirkung auf die Epithelien des Respirationstraktes kommen (MASSMANN 1956 I, KUTZSCHE 1965, SCHOTTEK 1970 I).

d) Wirkung auf den Verdauungstrakt

Wird Dimethylformamid oral aufgenommen, können im oberen Verdauungsabschnitt ähnliche Effekte wie beim Aufbringen auf die äußere Haut entstehen, werden aber nicht immer nachgewiesen. Dagegen treten im Magen, wo bei oraler Aufnahme das Gift eine längere Verweildauer und lokale Einwirkungsmöglichkeit hat, nachweislich erhebliche Schädigungen auf. Makroskopisch ist entlang der großen Kurvatur eine sehr deutliche Hypertrophie der Magenwand und der Schleimhautfalten festzustellen. Die Schleimhaut weist nicht überall eine rötliche Färbung auf, in der Nähe des Pylorus erscheint sie nahezu nekrotisch. Auch hämorrhagische Flecken zeigen sich. Diese Beobachtungen machte MARTELLI (1960) bei Meerschweinchen.

2. Resorptivwirkung

a) Wirkung auf das Blut

Dimethylformamid vermag Veränderungen im Blutbild hervorzurufen: Bei Mäusen und Ratten trat eine Leukozytose auf (PHAM HUU CHANH u. Mitarb. 1971, DU PONT 1972). Ein längerer Inhalationsversuch verursachte bei Hunden ein Ansteigen der Zahl und Stärke der Erythrozyten (CLAYTON u. Mitarb. 1963). Bei einer Katze und einem Kaninchen, die unter DMF-Einwirkung verendeten (MASSMANN 1956 I), war der Hämoblogingehalt gesunken.

Der Blutzuckerspiegel bei Katzen und Kaninchen stieg nach intraperitonealer Injektion von DMF. Die Hyperglykämie blieb

länger als 24 Stunden erhalten (MASSMANN 1956 I).

PHAM HUU CHANH u. Mitarb. (1971) beobachteten bei Ratten und Mäusen nach wiederholten DMF-Gaben Hypercalciämie, Hyperkaliämie und Hyponatriämie. Andere Abweichungen von den Normalwerten, z.B. bei der Serum-Protein-Fraktion, wiesen keine statistische Signifikanz auf.

b) Wirkung auf Herz und Kreislauf

Nur bei Hunden wurde im Tierversuch mit DMF ein Einfluß auf Herz und Kreislauf festgestellt. Hunde, denen über mehrere Wochen täglich peroral zwischen 25 mg/kg und 50 mg/kg DMF verabreicht wurde, zeigten einen leichten Abfall des systolischen Blutdruckes (DU PONT 1972).

Auch im DMF-Inhalationsversuch wurde bei Hunden ein Abfall des Blutdrucks festgestellt. Die Herzmuskel dieser Tiere wiesen degenerative Veränderungen auf (CLAYTON u. Mitarb. 1963).

c) Wirkung auf den Respirationstrakt

DMF vermag ein toxisches Lungenödem zu bewirken. TARBOURIECH (1955) fand bei weißen Mäusen, die nach intravenöser oder intraperitonealer DMF-Injektion verendet waren, eine mehr oder weniger starke Lungenstauung mit erweiterten Blutgefäßen ohne intraalveoläre Exsudation. Die Versuche von MARTELLI (1960) mit Meerschweinchen bei peroraler und percutaner DMF-Applikation zeigten eine noch stärkere Beeinträchtigung der Lunge mit homogenem Exsudat in den Alveolen. Auch bei intramuskulärer Applikation und im Inhalationsversuch erhält man ähnliche Befunde (KUTZSCHE 1965, SCHOTTEK 1970).

d) Wirkung auf den Magen-Darmtrakt

Im Magen-Darmtrakt können bei Resorption von DMF die gleichen pathologischen Befunde erhoben werden, wie bei lokaler (hier

oralen) Applikation, da nachgewiesen wurde, daß DMF zum Teil durch die Magenschleimhaut ausgeschieden wird und dann eine lokale Wirkung entfalten kann (MASSMANN 1956 II). So beschreibt MARTELLI (1960) bei Meerschweinchen nach percutaner DMF-Verabreichung nahezu die gleichen Erscheinungen, wie bei peroraler Gabe (siehe oben). Sowohl bei Aufnahme von DMF durch die Haut als auch im Inhalationsversuch werden Gastritiden (MASSMANN 1967) und Gastroenteritiden (SCHOTTEK 1970 I) gefunden.

e) Wirkung auf die Leber

Wenn nach DMF-Vergiftung Organ-Schäden auftreten, ist fast immer die Leber in Mitleidenschaft gezogen. Häufig ist sie das einzige geschädigte Organ.

Makroskopisch fällt eine fleckige Entfärbung oder auch blau-rote Verfärbung und eine Vergrößerung um bis zu 20 % mit daraus resultierender Gewichtserhöhung auf. Histologisch sind zentrale, manchmal sehr ausgedehnte Nekrosen zu sehen, die zum Teil als Kolliquationsnekrosen imponieren. Weitere histologische Befunde sind Pyknose, Karyorhexis, Anisokaryose, fettige Degeneration, trübe Schwellung, verengte Sinusoide, Verstopfung der zentrolobulären Gefäße, akute Stauung (TARBOURIECH 1955, MASSMANN 1956 I u. II, MARTELLI 1960, CLAYTON u. Mitarb. 1963, KUTZSCHE 1965, MASSMANN 1967, SCHOTTEK 1970 I, TANAKA 1971, DU PONT 1972). Diese Befunde wurden erhoben an Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Katzen und Hunden. Das DMF wurde appliziert per inhalationem, peroral, perkutan, intramuskulär, intravenös und intraperitoneal. Bei einmaliger Verabreichung von letalen und subletalen DMF-Dosen treten weniger Leberschäden auf, als im Dauerversuch, wo im Inhalationsversuch noch bei 100 ppm DMF Einzelzellnekrosen nachgewiesen werden (MASSMANN 1967).

Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen sah HOFMANN (1960, 1961) nach intraperitonealer Injektion von DMF an Ratten, Kaninchen

und Katzen keine Leberschäden. Auch im Dauerversuch bei täglich sechsstündiger Inhalation von 1000 ppm DMF über 10 Wochen oder 300 ppm über 15 Monate konnte er bei Katzen keine derartigen Schäden nachweisen.

Auch Leberfunktionsprüfungen scheinen auf eine Schädigung durch DMF hinzuweisen (CLAYTON u. Mitarb. 1963, TANAKA 1971). KUTZSCHE (1965) bezweifelt dies jedoch. Bei 5 Kaninchen, die oral 4 Wochen lang 4,5 g DMF/kg erhalten hatten, fand er bei 2 Tieren Lebernekrosen. Die folgenden von ihm durchgeführten Tests waren negativ: Bromthaleinprobe, Takata-Ara-Reaktion, Bilirubin, ebenso fand sich keine Retention bei der Bromsulphaleinprobe.

CLAYTON u. Mitarb. (1963) beobachteten bei ihren Inhalationsversuchen mit Ratten, Kaninchen und Hunden Veränderungen im Leber-Funktionsstatus, allerdings oft nicht mit statistischer Signifikanz. So war ein Ansteigen des Plasmacholesterin zu sehen. Ein Hund zeigte eine gesteigerte Aktivität der alkalischen Phosphatase, eine leichte Erhöhung der Plasmacholinesterase-Aktivität und eine erhöhte Bromsulphalein-Retention.

TANAKA (1971) setzte Ratten 3 Wochen nach ihrer Geburt 4 Wochen lang täglich 8 Stunden einer DMF-Konzentration von 200 ppm aus. Er fand einen signifikanten Anstieg der GOT und der GPT und eine nicht signifikante Änderung der alkalischen Phosphatase und der LDH. Der Anstieg der Transaminasen schien dem jeweiligen Ausmaß der histopathologischen Veränderungen zu entsprechen.

f) Wirkung auf die Niere

Eine trübe Schwellung der Harnkanälchen stellte MASSMANN (1956 I) im Dauer-Inhalationsversuch bei Ratten und Katzen fest, MARTELLI (1960) nach mehrmaliger oraler DMF-Gabe bei Meerschweinchen. Eine Schädigung der Niere wird auch von TARBOURIECH (1955) und CLAYTON u. Mitarb. (1963) nicht ausgeschlossen.

g) Wirkung auf die Nebenniere

Daß die Nebenniere durch DMF eine pathologische Veränderung erfahren kann, wird von TARBOURIECH (1955) und CLAYTON u. Mitarb. (1963) nur erwähnt.

h) Wirkung auf die Milz

Eine Schädigung der Milz wird von TARBOURIECH (1955) und CLAYTON u. Mitarb. (1963) nur erwähnt. MASSMANN (1956 I) fand Hämosiderinablagerungen. KUTZSCHE (1965) konnte mit einmaligen Dimethylformamidgaben zwischen 0,82 und 7,85 g/kg bei Mäusen folgende histologische Befunde nachweisen: Stauung, beginnende Nekrosen, zahlreiche Riesenzellen, septische Milz, Nekrose in der Pulpa, Milzinfarkt.

i) Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse

Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse werden von CLAYTON und Mitarb. (1963) bei allen untersuchten Tierarten, nämlich Ratten, Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden, nach Inhalationsversuchen beobachtet.

j) Wirkung auf den Thymus

Eine Schädigung des Thymus wird ebenso wie beim Pankreas von CLAYTON u. Mitarb. erwähnt.

k) Wirkung auf das Gehirn

DMF kann eine Hyperämie im Gehirn verursachen. Diese Beobachtung machte MASSMANN (1956 I) im Inhalationsversuch über 120 Tage bei Ratten, MARTELLI (1960) nach mehrmaliger oraler DMF-Gabe bei Meerschweinchen.

l) Embryotoxische und teratogene Wirkung

THIERSCH (1962), OETTEL und FROBERG (1964) und GLEICH (1974) untersuchten speziell die teratogene Wirkung von DMF. Im Vergleich mit anderen einfachen Säureamiden konnte für DMF eine

solche Wirkung nicht nachgewiesen werden, auch nicht bei Verabreichung nahezu tödlicher Dosen.

DU PONT (1972) fand auch keine teratogene Wirkung, jedoch bei hohen DMF-Dosen ein Anwachsen der Embryo-Sterblichkeit.

SCHOTTEK (1970 II) untersuchte die embryotoxische Wirkung von DMF an der Ratte in einem Inhalationsversuch, wobei schwangere Tiere vom 10.-20. Tag post coitum 4 Stunden täglich einem DMF-Luft-Gemisch von 400 ppm exponiert wurden, und in einem Hautversuch, wobei schwangere Ratten vom 15.-20. Tag post coitum täglich mit 1/4 der 24-Stunden-LD₅₀ perkutan behandelt wurden. Es zeigte sich, daß die Zahl der Nachkommen von Muttertieren, die DMF ausgesetzt wurden, in beiden Versuchen signifikant kleiner war, als die von nicht vergifteten Kontrolltieren. Die Resorptionsrate der vergifteten Muttertiere war erheblich größer als die spontane Resorptionsrate unbehandelter schwangerer Ratten. Eine teratogene Wirkung konnte auch SCHOTTEK nicht nachweisen.

KIMMERLE und MACHEMER (1975) ließen Ratten vom 6.-15. Tag der Schwangerschaft täglich 6 Stunden DMF-Konzentrationen von 18 ppm bzw. 172 ppm inhalieren. Bei 18 ppm war keinerlei Wirkung auf die Foeten zu erkennen. Die Exposition bei 172 ppm bewirkte, daß die Foeten signifikant weniger wogen als bei nicht exponierten Tieren einer Kontrollgruppe. Die Entwicklung des Skeletts der untergewichtigen Foeten war normal. Die Resorptionsrate war bei exponierten Ratten nicht höher als bei unbehandelten. Eine teratogene Wirkung wurde nicht beobachtet.

Die oben genannten Autoren gingen, ohne dies näher zu erwähnen, bei ihren Untersuchungen davon aus, daß DMF die Plazentaschranke überwindet und in den Kreislauf des Foetus gelangt. Den Nachweis dieser Voraussetzung für eine eventuelle embryo-

toxische und teratogene Wirkung von DMF erbrachten SHEVELEVA und Mitarb. (1977). Sie setzten weibliche Ratten vom 1.-22. Tag post coitum täglich 4 Stunden DMF-Dämpfen in Konzentrationen zwischen 4 ppm und 65 ppm aus. Im Gewebe der Foeten ließ sich daraufhin DMF nachweisen. Von einer embryotoxischen oder teratogenen Wirkung wurde nicht berichtet.

D) Metabolismus

MASSMANN (1956 I) fand, daß Dimethylformamid zum Teil über Nieren, Magen und Lunge ausgeschieden wird. Zu diesem Ergebnis gelangte er in einem Versuch mit Katzen, denen er nach und nach insgesamt 6 ml DMF intravenös injizierte. Der Mageninhalt, die ausgeatmete Luft und der Urin wurden auf DMF, Ameisensäure und Dimethylamin analysiert. Jedoch die beiden letztgenannten Stoffe, die man als Abbauprodukte von DMF erwartete, wurden nicht gefunden. Die wieder erhaltenen Mengen DMF sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6. Wiedergewonnene Mengen DMF bei 3 Katzen nach wiederholter i.v. Injektion bis zur Gesamtdosis von 6 ml. (MASSMANN 1956 I)

Körpergewicht (kg)	wiedergewonnenes DMF (mg)		
	im Urin	im Mageninhalt	in der ausgeatmeten Luft
2,9	16,5	6,0	--
3,8	12,8	7,8	0,1
4,7	8,9	9,2	0,04

Bei Kaninchen fand MASSMANN (1956), daß innerhalb von 24 Stunden nach Applikation von 1 bis 2 ml DMF/kg Körpergewicht im Urin 10 bis 15 % unverändert ausgeschieden wurden.

Da nach MASSMANNs Untersuchungen Ameisensäure und Dimethylamin keine Abbauprodukte von DMF waren, suchten BARNES und RANTA (1972) nach anderen Stoffen. Ihnen fiel in einem Gaschromatogramm des Urins von mit DMF vergifteten Ratten eine Komponente auf, die die gleiche Retentionszeit wie Monomethylformamid hatte. Diese Komponente erschien im Urin unbehandelter Ratten ebensowenig wie in einem mit DMF versetzten Urin; sie konnte also ein Abbauprodukt von DMF sein. Das Massen-Spektrum bestätigte, daß dies Monomethylformamid war. In einem Versuch in vitro, bei dem ein Rattenleberhomogenat mit DMF versetzt wurde, tauchte auch Monomethylformamid auf. DMF wurde offensichtlich durch eine N-De~~m~~ethylase demethyliert. In einem weiteren Versuch wurden Ratten 3 Tage lang mit Phenobarbital behandelt, um in der Leber eine Enzyminduktion zu bewirken. Mit dem Leberhomogenat dieser Ratten konnte eine um durchschnittlich 50 % höhere Demethylierungsrate von DMF erzielt werden. Diese Versuche ließen BARNES und RANTA den Schluß ziehen, daß der Abbau von DMF nach der Demethylierung auf dem gleichen Weg wie Monomethylformamid erfolgt.

Zusätzlich zu dem bekannten Monomethylformamid (N-Methylformamid; MF) fanden KIMMERLE und EBEN (1975 I) bei umfangreichen Versuchen mit Ratten und Hunden im Urin als einen weiteren Metaboliten Formamid (F). In akuten, subakuten und subchronischen Inhalationsversuchen erforschten sie die Metabolisierung von DMF und seinen Metaboliten im Blut und im Urin nach Expositionen in Konzentrationen zwischen 20 und 2000 ppm. Die Analyse der drei Stoffe erfolgte gaschromatografisch durch Vergleich ihrer Retentionszeiten mit denjenigen der reinen Substanzen. Die quantitative Bestimmung erfolgte durch Vergleich der aus Analyselösung und Standard gewonnenen Peakflächen. Die untere Nachweisgrenze im Blut betrug für DMF 1,0 µg/ml, für MF 1,5 µg/ml, Formamid konnte im Blut nicht nachgewiesen werden. DMF und MF konnten simultan in der gleichen Blutpro-

be bestimmt werden. Im Urin betrug die untere Nachweisgrenze für DMF 1,5 µg/ml, für MF 1,0 µg/ml und für F 3,5 µg/ml.

Folgende Detailergebnisse der Untersuchungen von KIMMERLE und EBEN (1975 I) seien hier noch erwähnt:

Bei Ratten, die bis zu 6 Std. DMF-Konzentrationen zwischen 20 und 30 ppm ausgesetzt waren, konnte schon 30 min nach dem Ende der Exposition im Blut kein DMF mehr nachgewiesen werden, MF jedoch noch nach 3 Std.. Bei Exposition mit Konzentrationen bis zu 2005 ppm war DMF bis zu 3 Tage nachweisbar; hierbei wurde noch 45 Std. nach Expositionsende ein Anstieg des MF-Spiegels beobachtet, während die DMF-Konzentration stetig abfiel. Bei 146 - 170 ppm DMF in der Atemluft war MF nur bis zu 24 Std. nach Beendigung der Inhalation im Blut nachweisbar.

Im Urin konnten DMF und seine Metaboliten MF und F bei höheren DMF-Konzentrationen in der Atemluft (bis zu 2005 ppm) nachgewiesen werden, bei Konzentrationen um den MAK-Wert (20 ppm) jedoch nur F. Das Erscheinen von F im 24 h-Urin war bei 2005 ppm verzögert.

Das Ergebnis eines mehrtägigen Versuchs mit Ratten ist in Tabelle 7 niedergelegt.

Tabelle 7. Elimination von DMF, MF und F im 24 h-Urin männlicher Ratten während wiederholter Exposition (4 h/d an 5 aufeinander folgenden Tagen) mit einer DMF-Konzentration von 350 ± 42 ppm (Mittelwert von 6 Tieren). (KIMMERLE und EBEN 1975 I)

Expositionstage	$\mu\text{g}/24 \text{ h}$		
	DMF	MF	F
1./2.	--	6114,9	677,2
2./3.	117,3	6213,6	851,8
3./4.	77,9	5564,9	662,0
4./5.	130,8	5399,9	720,9
5./6.	48,6	4271,8	727,0
Tage nach Expositionsende			
6./7.	--	448,8	52,4
7./8.	--	--	Spuren

Im Blut konnte bei diesen wiederholten Expositionen keine Akkumulation von MF entdeckt werden. Weder DMF noch MF waren im Blut 24 Std. nach der letzten Exposition nachweisbar.

Diese Versuche wurden auch mit Hunden bei ähnlichen DMF-Konzentrationen durchgeführt. Die Ergebnisse sind mit denen aus den Ratten-Versuchen vergleichbar, wobei jedoch auffiel, daß die Ausscheidung von DMF und MF wesentlich verzögert war. So konnte z.B. bei Exposition um 20 ppm DMF im Blut bis zu 3 Std., MF mehr als 27 Std. nachgewiesen werden, während bei Ratten diese Zeiten 30 min bzw. 3 Std. betrugen. In einem subchronischen Inhalationsversuch wurden Hunde 4 Wochen lang täglich 6 Std. an 5 Tagen in der Woche DMF-Konzentrationen von durchschnittlich 21 ppm ausgesetzt. Dabei war ein leichter, aber nicht signifikanter Anstieg der DMF- und MF-Konzentrationen im Blut zu verzeichnen.

Als Endergebnis dieser Versuchsreihe kann man feststellen, daß die beiden Metaboliten MF und F im Organismus durch die stufenweise erfolgende oxidative N-Demethylierung von DMF entstehen.

Von den fundamentalen Erkenntnissen aus den Arbeiten von KIMMERLE und EBEN (1975 I) ausgehend untersuchten MURAVIEVA und Mitarbeiter (1975) und SANOTSKY und Mitarbeiter (1978) die Abhängigkeit der DMF-Metabolisation und Ausscheidung von der DMF-Aufnahme bei Ratten und Mäusen in mehreren Versuchsreihen. Die Tiere wurden DMF-Dämpfen mit Konzentrationen zwischen 3 mg/m^3 und 400 mg/m^3 ausgesetzt oder erhielten einmalige DMF-Gaben zwischen 0,04 und 4 g/kg Körpergewicht in den Magen eingebracht. Es zeigte sich, daß der DMF- bzw. MF-Gehalt im Urin direkt proportional zur inhalierten DMF-Konzentration oder instillierten DMF-Dosis war.

Den Einfluß von Äthylalkohol (Äthanol) auf den DMF-Stoffwechsel untersuchten EBEN und KIMMERLE (1976). Sie setzten Ratten und Hunde einmalig und wiederholt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen für je 2 Std. in Inhalationsversuchen DMF-Konzentrationen zwischen 87 und 240 ppm aus. Ein Teil der Tiere erhielt zu Versuchsbeginn 2,0 g Äthanol/kg Körpergewicht verabreicht. Als Ergebnis zeigte sich, daß die Ausscheidung von DMF und seiner Metaboliten durch die Alkoholgabe wesentlich verzögert war und daß der Alkoholabbau durch den DMF-Einfluß gehemmt wurde.

VI. KLINIK UND PATHOLOGIE DER DIMETHYLFORMAMID-VERGIFTUNG BEIM MENSCHEN

A) Symptomatologie

Über mögliche Gesundheitsschäden beim Menschen durch Dimethylformamid berichtet erstmalig MASSMANN (1956 I). In einem Betrieb, der Orlonfasern herstellt, wurden 24 Arbeiter (männlich und weiblich) im Alter zwischen 20 und 60 Jahren untersucht. Alle waren DMF-Luftkonzentrationen von nicht mehr als 20 ppm, meist weniger als 10 ppm ausgesetzt. Spitzenkonzentrationen von über 30 ppm waren an wenigen Stellen nur kurzzeitig möglich. Die eruierten Symptome waren Magenschmerzen, Übelkeit, Brechreiz, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen. 9 Personen waren beschwerdefrei. Die häufig geklagten Kopf- und Magenschmerzen sollten noch nicht die Annahme einer Vergiftung zulassen, zumal alle objektiven Befunde negativ waren.

TOLOT, DROIN und GENEVOIS (1958) beobachteten massivere Symptome bei 11 Personen in einer Lyoner Kunstfaserfabrik innerhalb von 15 Monaten. 6 Arbeiter gaben Übelkeit, Erbrechen, starkes Sodbrennen und Verdauungsstörungen an. Insgesamt 7mal im Beobachtungszeitraum wurden epigastrische Krämpfe notiert, denen eine lange Periode von Sodbrennen vorausging. 2 Patienten hatten abdominale Koliken mit Durchfall. Bei 4 Personen folgte auf länger andauernden Appetitmangel Gewichtsverlust, der bei Unterbrechung der Arbeit wieder ausgeglichen wurde. Einige Personen klagten über Nervosität mit Schlafstörungen.

MARTELLI (1960) beobachtete bei Arbeitern, die DMF-Dämpfen ungenannter Konzentration längere Zeit ausgesetzt waren,

leichtes Brennen der Conjunctiva, Trockenheitsgefühl in der Mundhöhle und im Schlund, Schmerzen im Oberbauch und in der Gallengegend, Übelkeit, Würgereiz, Erbrechen, allgemeines Unwohlsein und Schwächegefühl.

REINL und URBAN (1965) berichten über 13 Krankheitsfälle, die nach dem Anlaufen und beim Umbau einer Anlage zur Herstellung von Polyacrylnitrilfasern auftraten (der Arbeitsablauf ist unter III, 3b beschrieben). Durch anfängliche Schwierigkeiten an der Anlage, die häufig geöffnet, gereinigt und repariert werden mußte, kam es zu erhöhter DMF-Exposition, die ganz massive Vergiftungssymptome nach sich zog. Die Aufnahme des DMF erfolgte durch kurzzeitige parenterale Resorption, die eine ganz akute Vergiftung bewirkte, und durch längere Inhalation niedrigerer Konzentration, was subakute Vergiftung bedeutete. Bei den Patienten mit akuter, massiver DMF-Einwirkung zeigten sich heftige abdominale Symptome, wie Leibkrämpfe mit anhaltender Obstipation und starkes Erbrechen. Die Beschwerden traten nach ein- bis mehrtägiger Latenzzeit auf. Weitere Symptome waren allgemeine Schwäche, Schwindel, Kratzen im Hals, Völlegefühl, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme. Bei den mehr subakuten Vergiftungen zeigten sich Symptome, die auf eine lebertoxische Wirkung des DMF schließen ließen: Alkoholüberempfindlichkeit, Völlegefühl, Übelkeit und gelegentliches Erbrechen, heller Stuhl, dunkler Urin und Ikterus. Eine Aufstellung über die Verteilung der Symptome bei 12 Krankheitsfällen zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8. Vergiftungssymptome bei 12 DMF-exponierten Arbeitern (REINL und URBAN)

	Krankheitsfall											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Alter in Jahren	58	39	32	30	32	28	23	43	32	28	33	30
Exposition in Wochen	1/7	1/7	4	24	32	2	2	3	3	3	2	9
Arbeitsunfähigkeit in Wochen	2	4,5	3,5	3	2	2	2	-	3	4	30	10
Kratzen im Hals			+									
Nasenbluten					++							
Schwindel	+		+		+						+	
Alkoholüberempfindlichkeit						+	+	+	++			
Frösteln					+				+	+		+
Herzklopfen					+		+					
Schwäche, Hinfälligkeit	+	+	+		+	+			+			+
Gewichtsabnahme		+		+								
Appetitlosigkeit		+	+							+		+
Sodbrennen		+										
Völlegefühl, geblähter Leib	+		+			+			+	+	+	
Übelkeit	+	+	+		+	+	+	+	+	+		+
Erbrechen	++	+++	17x				+	+				+
Schmerzhafter rechter Oberbauch			+	+	+		+					
Leibschmerzen	+++	+++	+				++				+	
Leibschmerzen, Dauer in Tagen	10	6	2				6					

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 8

	Krankheitsfall											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Obstipation (Dauer in Tagen)	10	8	2				4				+	
Durchfall						+			+			
Leber- vergrößerung			+							+	+	+
Heller Stuhl						+	+	+	+			+
Dunkler Urin						+	+		+			+
Ikterus				+					+		+	+
Rücken- schmerzen										+		
Hauterschei- nungen	+	+	+									

Diese schon sehr ausgedehnte Ansammlung von Symptomen wird kaum noch erweitert durch einzelne Vergiftungsfälle, von denen TOLOT und Mitarb. (1968), KLAVIS (1970), WEISS (1971), POTTER (1973), CHARY (1974) und CHIVERS (1978) berichten.

TOLOT und Mitarbeiter (1968) berichten von einem Arbeiter aus einer Fabrik für synthetische Textilien, der in der Färberei mit DMF-haltigen Färbemitteln arbeitet. Er leidet von 1963 bis 1967 an dauerndem Magenbrennen und verliert immer mehr an Gewicht. Durch einen Unfall am Arbeitsplatz, wobei er eine beträchtliche Menge DMF einatmet, kommt es zu akuten Symptomen - heftige abdominale Schmerzen, Übelkeit, Durchfall, Schlafstörungen, Nervosität - die auch nach mehrmonatiger Arbeitspause noch nicht ganz abgeklungen sind.

KLAVIS (1970) beschreibt einen Fall, wo es aus völligem Wohlbefinden heraus schon nach einstündiger Verwendung von rei-

nem DMF als Kunstharzlackentferner zu Vergiftungserscheinungen kam. Das Allgemeinbefinden war stark beeinträchtigt durch Müdigkeit und erhebliche kolikartige Oberbauchbeschwerden, die in den Brustraum ausstrahlten.

Einen weiteren Fall einer Vergiftung mit DMF als Kunstharzentferner veröffentlichte WEISS (1971). Ein 28-jähriger Feinmechaniker entfernte an drei aufeinanderfolgenden Tagen Kunstharzbeschichtungen an Metallteilen mit DMF. Er arbeitete am ersten Tag zwei bis drei Stunden, am zweiten Tag etwa acht Stunden und am dritten Tag etwa sieben Stunden in einem fensterlosen Kellerraum ohne Absaugungsanlage. Das als Abbeizmittel verwendete DMF wurde auf zirka 130⁰ C erhitzt. Bereits zu Beginn der Tätigkeit verspürte der Patient einen bitteren und widerlichen Geschmack auf der Zunge. Am vierten Tag traten langanhaltende krampfartige Schmerzen im mittleren Oberbauch und leichte Übelkeit auf, der Appetit war schlecht. Nach erneuten kolikartigen Schmerzen und wiederholtem Erbrechen erfolgte die Einweisung in ein Krankenhaus, wo sich die Oberbauchbeschwerden erst durch mehrfache Gaben von Spasmolytika besserten.

POTTER (1973) schildert die Folgen einer DMF-Vergiftung durch einen Unfall. Bei einem plötzlichen Defekt einer Mischmaschine in einer Urethanfabrik werden 20 % der Körperoberfläche eines Arbeiters mit DMF benetzt. Der Mann wäscht sich, zieht seine feuchten Kleider wieder an und fährt im geschlossenen Wagen nach Hause. Während der 45-minütigen Heimfahrt ist er intensiv DMF-Dämpfen ausgesetzt. Erst nach 62 Stunden kommt es zu Symptomen. Sie beginnen mit epigastrischen Schmerzen, die sich stufenweise steigern und über den ganzen Bauch ausbreiten. Die Schmerzen strahlen bei weiterer Zunahme in den Brustraum und in die Oberschenkel aus. Sie sind begleitet von mehrmaligem Erbrechen. Der Patient gibt außerdem noch

allgemeine Schwäche und Inkoordination der Beine an. Die subjektiven Symptome klingen erst nach 4 Tagen wieder ab.

Nahezu die gleichen Symptome wie POTTER schildert CHARY (1974) bei einem Patienten, der ebenfalls in intensiven Hautkontakt mit DMF kam und erhebliche Mengen einatmete. In diesem Fall strahlen die Schmerzen auch auf den Rücken aus wie bei einer akuten Pankreatitis. CHARY erwähnt noch 3 weitere Fälle mit den gleichen Symptomen.

FINZEL (1972) untersucht in seiner Eigenschaft als Gewerbearzt in einer Kunststoff- und Plastikfabrik 67 Betriebsangehörige, "die etwa 1 Jahr lang in ihren Arbeitsräumen DMF-Konzentrationen bis zu 100 ppm ausgesetzt waren. 57 Arbeiter geben Magen-Darmbeschwerden als subjektive Symptome an, die sich nach einer Verbesserung der Arbeitsplatzverhältnisse normalisieren.

CHIVERS (1978) berichtet von einem Arbeiter, bei dem DMF Symptome einer Alkoholunverträglichkeit auslöste. CHIVERS nennt diese Erscheinungen "Disulfiram Effect", da der Stoff Disulfiram, unter dem Handelsnamen Antabus auch heute noch in Deutschland zur Alkoholismus-Therapie benutzt, bei Alkoholikern die gleichen Symptome auslöst wie DMF. Der erwähnte Arbeiter kam bei einem Maschinenschaden in einer Kunststofffabrik durch Inhalation von Konzentrationen um 30 ppm und geringe Benetzung der Haut für etwa 3 Stunden mit DMF in Berührung. Als er nach Arbeitsschluß zum Abendessen ein Bier zu sich nahm, wurde unmittelbar darauf sein Gesicht fleckig rot. Im Brustraum verspürte er ein starkes Druckgefühl. Die Symptome verschwanden nach etwa 2 Stunden wieder. Nach erneutem Biergenuß am selben Abend und am nächsten Tag traten die gleichen Symptome wieder auf. Zusätzlich zeigten sich nach Einnahme von etwa 3 l Bier Atemnot und

Ausbreitung der roten Flecken auf den ganzen Körper. Die Zusammenhänge dieser Erscheinungen haben EBEN und KIMMERLE untersucht (siehe "Metabolismus").

B) Pathologie

1. Lokale Wirkung

a) Wirkung auf die Haut

Der lokale Kontakt mit DMF führt auf der Haut zu einer starken Entfettung und Quellung. In diesem Zustand wird die Haut als Waschkaut, Wäscherinnenhaut oder Schrumpelhaut bezeichnet (REINL und URBAN 1965). Weitere Erscheinungen sind Erytheme und Quaddelbildung, begleitet von leichtem Jucken bis zu heftigen Schmerzen. In der Folge kommt es zur Desquamation. Am häufigsten zeigen sich diese Veränderungen an den Händen, da sie meist ungeschützt dem DMF ausgesetzt sind (TOLOT und Mitarbeiter 1958, CHARY 1974). Die gleichen Beeinträchtigungen können bei Trägern von Schuhen, deren Leder mit einer in DMF gelösten Farbe eingefärbt wurde, auftreten (ESKOVA-SOSKOVETS 1973).

b) Wirkung auf das Auge

Am Auge kann - wie schon im Tierversuch gesehen - DMF eine Konjunktivitis mit leichtem Tränenfluß verursachen (TOLOT und Mitarb. 1958, MARTELLI 1960).

2. Resorptivwirkung

a) Wirkung auf das Blut

Im Patientengut von REINL und URBAN (1965) findet sich ein Fall, bei dem eine Vermehrung der Reticulocyten um 36 % auffällt. Obwohl hier die massivsten Symptome auftreten, ist das Blutbild bei den übrigen 12 Patienten normal. 11 von 28 untersuchten Arbeitern einer Kunststoffabrik, wo DMF verwendet wurde, zeigten eine leichte Leukopenie (DI LORENZO und GRAZIOLI 1972).

b) Wirkung auf Herz und Kreislauf

REINL und URBAN eruierten bei mehreren Patienten nach der DMF-Vergiftung mehrere Minuten dauerndes starkes Herzklopfen, das auch noch Wochen später auftreten konnte. Im EKG ließ sich keine krankhafte Veränderung nachweisen. Dieses Herzklopfen und Blutdruckveränderungen, die von MARTELLI (1960) und POTTER (1973) berichtet werden, scheinen nicht Signale einer Schädigung von Herz und Kreislaufsystem zu sein, sondern die Folge einer DMF-Einwirkung auf das vegetative Nervensystem.

c) Wirkung auf den Magen-Darmtrakt

Durch DMF verursachte Anorexie, Sodbrennen, epigastrische Krämpfe und Erbrechen sehen TOLOT u. Mitarb. (1958) als Anzeichen einer Gastritis. Durch Röntgenuntersuchungen wurde bei mehreren Fällen dieser Verdacht erhärtet. MARTELLI (1960) und CHARY (1974) notierten bei ihren Fällen eine Druckempfindlichkeit im Epigastrium. TOLOT, ARCADIO, LENGLET und ROCHE (1968) stellten bei einem Arbeiter mit einer akuten DMF-Vergiftung mittels Röntgenuntersuchung und Gastroskopie eine Gastritis fest. Eine gleichzeitig durchgeführte Biopsie erbrachte im histologischen Bild Veränderungen der Drüsenzellen. FINZEL (1972) konnte Magen-Darmbeschwerden bei 57 DMF-exponierten Arbeitern soweit abklären, daß Gastritiden von 4 Erkrankten ausschließlich durch DMF-Einwirkung ausgelöst sein konnten.

d) Wirkung auf die Leber

Die bisherigen kasuistischen Unterlagen zeigen, daß Dimethylformamid eine hepatotoxische Wirkung besitzt. Schon die Symptome schmerzhafter rechter Oberbauch, Alkoholunverträglichkeit, heller Stuhl, dunkler Urin und Ikterus bei Arbeitern nach DMF-Exposition lassen eine solche Wirkung dringend vermuten. Auch eine Einwirkung geringerer Konzentrationen bei relativ kurzer Einwirkungszeit kann schon eine deutliche Reaktion der

Leber verursachen (KLAVIS 1970). Die Umstände der jeweils von den Autoren geschilderten Vergiftungsfälle sind unter der Abhandlung der Symptome (VI, A) beschrieben.

Bei der Leberpalpation an DMF-exponierten Patienten mit typischen Symptomen konnte eine Vergrößerung festgestellt werden, im Extremfall bis zu Handbreite. Oft wurde ein Palpationsschmerz beobachtet, der in der Gegend der Gallenblase noch verstärkt war (TOLOT u. Mitarb. 1958, MARTELLI 1960, REINL und URBAN 1965).

Leberpunktionen wurden von REINL und URBAN (1965), TOLOT u. Mitarb. (1968) und POTTER (1973) durchgeführt. Dabei zeigten sich ganz allgemein diffuse Leberzellschädigungen (TOLOT und Mitarb.), spezieller Septumfibrose, Akkumulation von Monozyten (POTTER), starke Regenerationsvorgänge nach vorangegangener Schädigung, zentrolobuläre Cholestase mit Gallenpigment in den Leberzellen und Gallezyylinder in den Gallekanälchen (REINL u. URBAN).

Auch Leberfunktionsproben weisen auf Leberschäden durch DMF hin. Die Proben, die REINL und URBAN bei ihren Patienten durchführten, sind in Tab. 9 aufgeführt.

Tabelle 9. Ergebnisse der Lebertests, die REINL und URBAN bei 12 Patienten durchführten. Die Numerierung der Fälle entspricht der in Tab. 8. (REINL und URBAN)

	Krankheitsfall											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gallen- stoffe (Übg., Ub.)			+	++					++			+
Porphyrin- urie						+					0	
Trans- aminasen am n ten Tag			2. 5. 20.			12.	16.	18.	12.	14.		
SGOT			180, 321, 56			10	26	22	10	34	22	über 400
SGPT			75, 302, 37			21	12	22	21	67		
Takata									60			60

Bei Pat., die als subjektives Symptom dunklen Urin angegeben hatten, waren die Gallenfarbstoffe Urobilin und Urobilino- gen nachweisbar. Bilirubinerhöhung im Blut war auch festzu- stellen (REINL und URBAN 1965), WEISS 1971, FINZEL 1972). Als häufigstes Zeichen einer Leberbeeinträchtigung wurde eine mehr oder weniger starke Erhöhung der Transaminasen SGPT und SGOT beobachtet (REINL und URBAN 1965 , KLAVIS 1970, WEISS 1971, FINZEL 1972, POTTER 1973). FINZEL registrierte patho- logische Leberwerte bei Arbeitern, die DMF durch deutliche MAK-Wert-Überschreitungen am Arbeitsplatz über längere Zeit aufgenommen hatten. Interessant ist, daß sich nach Verbesse- rung der Arbeitsplatzverhältnisse bei strenger Einhaltung des MAK-Wertes alle klinisch-chemischen Werte, die auf ei- nen Leberschaden hindeuteten, wieder normalisierten.

e) Wirkung auf die Bauchspeicheldrüse

CHARY (1974) spricht die Vermutung aus, daß unter anderem aus einer DMF-Exposition eine akute Pankreatitis resultieren kann. Als Zeichen hierfür sind bei einem Arbeiter, der eine DMF-Vergiftung erlitt, allerdings nur Oberbauchschmerzen, die in den Rücken ausstrahlen, angegeben.

f) Wirkung auf das Zentralnervensystem

Wie schon erwähnt, scheinen Veränderungen des Blutdrucks und der Pulsfrequenz auf eine Beeinträchtigung des ZNS durch DMF zurückzuführen zu sein, da bleibende Schädigungen an Herz und Blutgefäßen nicht nachgewiesen wurden. MARTELLI (1960) notierte bei seinen DMF-vergifteten Patienten lebhaftere Reflexe und eine bemerkenswerte psychische Erregung. Weitere Zeichen eines Einflusses von DMF auf das ZNS sind allgemeine Nervosität mit Schlafstörungen (TOLOT u. Mitarb. 1958) und Schwindelgefühlen (REINL und URBAN 1965).

g) Embryotoxische und teratogene Wirkung

SCHOTTEK (1970 II) zitiert BRANDT, KOTTENHAHN und SCHMIDT, die bei Frauen, die in einem Zeitraum ohne DMF-Exposition schwanger waren, eine Abortrate von 9,31 % feststellten. Bei Frauen, deren Schwangerschaft mit einer DMF-Exposition (vorübergehend bis 33 ppm) zusammenfiel, lag dagegen die Abortrate bei 12,76 %. In der Pilotanlage eines Polyacrylnitrilfaser-Werkes lag die Abortrate in der expositions-freien Zeit bei 9,57 % im Zeitraum der DMF-Exposition dagegen bei 14,08 %. Noch ungünstiger schnitt das Forschungslaboratorium eines Werkes ab. Hier lag die Abortrate im Zeitraum ohne DMF-Einwirkung bei nur 5,3 %, im Zeitraum der DMF-Exposition dagegen bei 14,3 %. Da es keine Normalwerte für eine Abortrate gibt, verglichen die Untersucher die Abortraten im expositions-freien und im Expositions-zeitraum. Dieser Vergleich zeigt, daß die Häufigkeit der

Fehlgeburten unter dem Einfluß von DMF zweifellos erhöht ist. Ein erhöhtes Auftreten von Mißbildungen durch DMF-Einwirkung scheint möglich zu sein, konnte aber nicht mit Sicherheit nachgewiesen werden, da die Fallzahl (absolute Zahlen nicht erwähnt) zu klein war, um mit großen Statistiken über spontane Mißbildungsraten verglichen werden zu können.

C) Metabolismus

MASSMANN (1956 II) hatte versucht, bei Arbeitern, die am Arbeitsplatz DMF-Luftkonzentrationen bis zu 40 ppm ausgesetzt sein konnten, das unveränderte DMF im Urin nachzuweisen. Dies gelang nicht, da vermutlich die tatsächlich erreichte Luftkonzentration keine DMF-Ausscheidung verursachte. Weiterhin war das Nachweisverfahren mit einer Nachweisgrenze von 200 µg/ml Urin im Vergleich zu den heute bekannten (siehe VII B) nicht empfindlich genug. Bis zu den Veröffentlichungen von KIMMERLE und EBEN (1975 I und II) über den Metabolismus von DMF wurde in der Literatur nicht mehr erwähnt, daß der Versuch unternommen worden sei, DMF und mögliche Metaboliten beim Menschen in Blut und Harn nachzuweisen.

Den Metabolismus von DMF hatten endgültig KIMMERLE und EBEN (1975 I) im Tierversuch aufgeklärt. Auf dieser Basis erforschten sie mit 8 Versuchspersonen den DMF-Metabolismus beim Menschen. Die analytischen Methoden waren die gleichen wie im Tierversuch. Auch beim Menschen wurden Monomethylformamid (MF) und Formamid (F) als Metaboliten von DMF gefunden.

Die Ergebnisse von KIMMERLE und EBEN (1975 II) im einzelnen: Unverändertes DMF wurde im Blut nur wenige Stunden nach einer

Einzelexposition von 4 h bei 26 ± 8 ppm oder 87 ± 25 ppm gefunden (siehe Abb. 1 und 2). Im Gegensatz dazu stieg der MF-Spiegel kontinuierlich an bis zu 3 Std. nach der Exposition bei 87 ppm. Nach Exposition bei 26 ppm blieb der MF-Spiegel einige Stunden gleich (siehe Abb. 1 und 2).

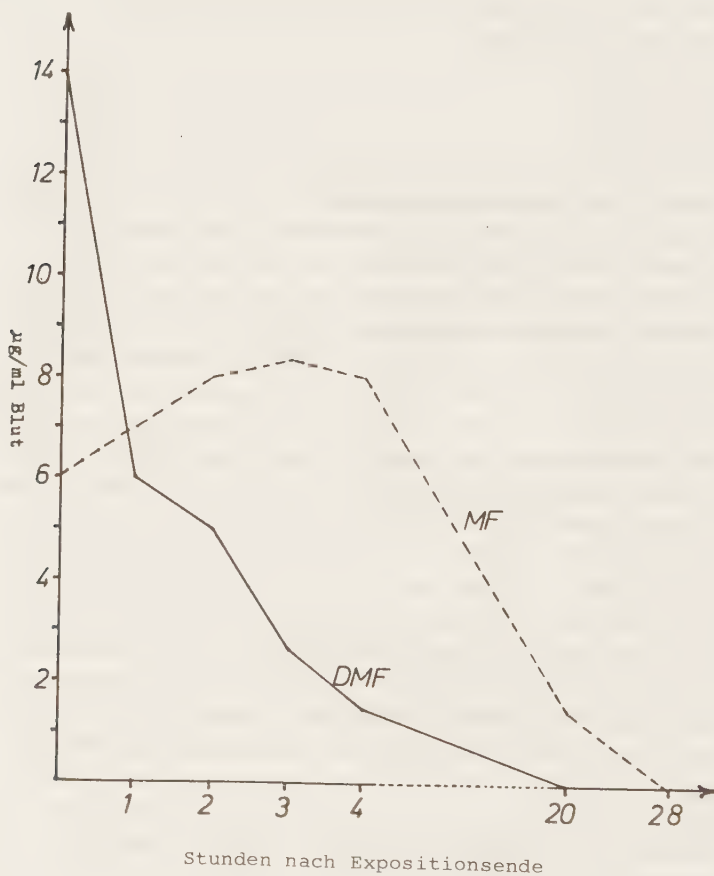


Abb. 1. DMF und MF im Blut von Personen nach Einzelexpositionen bei DMF-Konzentration von 87 ± 25 ppm. (nach KIMMERLE und EBEN 1975 II)

— = DMF; - - - - - = MF

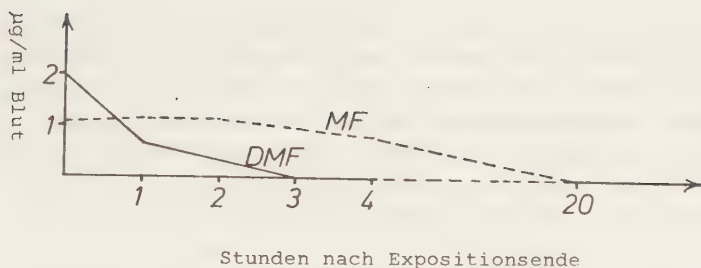


Abb. 2. DMF und MF im Blut von Personen nach einer Einzelexposition bei einer DMF-Konzentration von 26 ± 8 ppm. (nach KIMMERLE und EBEN 1975 II)

— = DMF; - - - - - = MF

Meßbare MF-Konzentrationen im Blut waren noch bis zu 20 Std. nach Exposition bei 87 ppm vorhanden. Die MF- und F-Ausscheidung im Urin erwies sich als dosisabhängig; so fand man z.B. 0 - 24 Std. nach Testbeginn im Urin bei 87 ppm 97,4 mg MF und 17,26 mg F, bei 26 ppm 23,97 mg MF und 6,89 mg F. Unverändertes DMF im Urin wurde nur nach Exposition bei höherer Konzentration gefunden. 50 - 70 % des ausgeschiedenen MF fand sich innerhalb der ersten 4 Std. nach Expositionsende. Während höhere MF-Konzentrationen schon bei Versuchsende festgestellt wurden, fand man die höchsten F-Konzentrationen zwischen 4 und 20 Std. danach.

Nach wiederholter Exposition bei 21 ± 4 ppm über jeweils 4 Std. an 5 aufeinander folgenden Tagen stieg die DMF-Konzentration im Blut schnell an, 4 Std. nach Expositionsende war sie wieder ganz abgesunken.

MF war bis zur Fortsetzung des Versuchs am nächsten Tag bis auf vereinzelte Spuren aus dem Blut eliminiert. Eine Akkumulation war nicht zu beobachten. Auch die Ausscheidungen von MF im Urin zeigten dies. Während hier die MF-Konzentration von einer Expositionsperiode zur nächsten konstant blieb, war sie 48 Std. nach der letzten Inhalation nicht mehr meßbar. Der F-Spiegel im Urin verhielt sich ähnlich. 48 Std. nach der letzten Exposition waren nur noch Spuren von F auffindbar.

Im Urin konnte DMF während der ganzen Versuchsreihe nicht gefunden werden.

Unabhängig von KIMMERLE und EBEN (1975 II) kamen MAXFIELD, BARNES, AZAR und TROCHIMOWICZ (1975) mit nicht ganz so ausführlichen Versuchen und ähnlichen Methoden zu den gleichen Ergebnissen. Sie ließen einmalig vier Versuchspersonen 6 Std. lang DMF-Konzentrationen von $10,8 \pm 0,7$ ppm inhalieren. KRIVANEK, McLAUGHLIN und FAYERWEATHER (1978) führten auf der Basis der beiden genannten Autorengruppen nochmals Inhalationsversuche mit DMF-Konzentrationen von $8,8 \pm 0,3$ ppm durch. Vergleicht man die ermittelten Zahlenwerte der drei oben genannten Autorengruppen, so zeigt sich, daß zwischen den DMF-Konzentrationen in der Raumluft und der Einwirkzeit einerseits und den ausgeschiedenen Mengen DMF und MF andererseits eine direkte Proportionalität besteht.

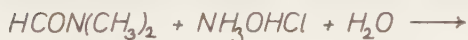
Auf Grund von Berichten über Alkoholüberempfindlichkeit nach DMF-Vergiftungen (TOLOT und Mitarbeiter 1958, REINL und URBAN 1965, POTTER 1973) untersuchten EBEN und KIMMERLE (1976), inwieweit DMF und Äthylalkohol wechselseitig ihren Metabolismus beeinflussen. Sie ließen 4 Versuchspersonen 2 Std. lang DMF-Konzentrationen zwischen 50 und 80 ppm inhalieren mit oder ohne vorheriger Verabreichung von 19 g Äthanol pro Person. Dabei konnte man feststellen, daß nicht nur

der DMF-Metabolismus durch den Alkohol gehemmt war, sondern auch der Alkoholabbau im Körper offensichtlich durch DMF beeinflußt war. Die beobachteten Überempfindlichkeitsreaktionen bei Arbeitern nach einer DMF-Kontamination zeigen also eine Hemmung des Alkoholabbaus an.

VII. ARBEITSMEDIZINISCHE ASPEKTE

A) Nachweis von Dimethylformamid am Arbeitsplatz

Dimethylformamid in der Luft kann an seinem Geruch erkannt werden. Da jedoch der Geruch kaum objektivierbar und eine Geruchsschwelle nicht bekannt ist, muß am Arbeitsplatz der DMF-Gehalt in der Luft mit chemischen Analysen kontrolliert werden können. Zur quantitativen Bestimmung von DMF in der Luft gibt MASSMANN (1955) ein modifiziertes Verfahren nach BERGMANN (1952) an mit folgendem Prinzip: Nach Einführen der gesammelten Luftproben in Wasser wird das gelöste DMF mit Hydroxylaminhydrochlorid in wässriger alkalischer Lösung zu Hydroxamsäure umgesetzt, indem eine N-Alkylgruppe durch eine OH-Gruppe substituiert wird nach der Gleichung



Die Hydroxamsäure ist eine neutral reagierende Substanz, die in wässriger Lösung mit saurem Eisenchlorid eine intensiv rote Färbung ergibt, die photometrisch bestimmt werden kann. Die Bildung des Farbstoffes erfolgt proportional zur Konzentration des Ausgangsstoffes DMF. Die Nachweisgrenze beträgt 6 ppm.

OSINA (1974) beschreibt ein Verfahren nach dem gleichen Prinzip.

Ein anderes Nachweisverfahren für DMF in der Luft verzichtet auf den Umweg über eine chemische Reaktion und weist gaschro-

matografisch den gesuchten Stoff selbst nach. Die "Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft" hat es 1975 freigegeben, die Autoren sind WRABETZ und zur MÜHLEN. Die Grundlage des Verfahrens ist auch hier wie oben die Absorption des DMF in Wasser. Hierzu wird das zu analysierende DMF-Luftgemisch durch dest. Wasser von etwa 0° C in drei hintereinandergeschalteten Gaswaschflaschen geleitet. Die so gewonnene DMF-Lösung wird gaschromatografisch auf DMF-Anteile untersucht und mit einer definierten DMF-Kontrolllösung verglichen. Auf diese Weise lassen sich auch sehr geringe Mengen DMF bis zu einer Grenze von 1 mg/m^3 entsprechend $1/3 \text{ ppm}$ am Arbeitsplatz feststellen.

B) Nachweis von Dimethylformamid und seiner Metaboliten in menschlichem Blut und Harn

Sofern die oben genannten Nachweisverfahren für DMF in der Raumluft nicht oft genug durchgeführt werden oder bei Betriebsstörungen und -unfällen mit nachfolgender hoher DMF-Exposition zu spät kommen, muß es möglich sein, die Vergiftung an den exponierten Personen selbst nachzuweisen. KIMMERLE und EBEN (1975 I und II) haben mit ihren Versuchen zum DMF-Metabolismus hierfür die Voraussetzung geschaffen. Auf dieser Grundlage veröffentlichte die "Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft" durch EBEN folgende Nachweisverfahren zur Bestimmung von DMF und seinen Metaboliten N-Methylformamid (MF) und Formamid (F) in Blut und Harn:

"N,N-Dimethylformamid (DMF).

1. Geräte, Chemikalien und Lösungen

a) Geräte

Gaschromatograph mit thermoionischem Stickstoff-Detektor

Stahlsäule (Länge: 1,80 m, lichte Weite: 2,2 mm)
Säulenfüllung: 10 % Carbowax 20 M und 5 % KOH auf Chromosorb W (AW-DMCS), 60 - 80 mesh
Hamilton-Spritze, Inhalt 10 µl
Zentrifuge, 3000 g
10-ml-Reagenzgläser mit Glasschliffstopfen (graduiert)
Glasperlen
Blutzuckerpipetten, 0,2 ml
Vollpipetten, 1,0 ml

b) Chemikalien

Absolut. Äthanol p.a.

Methanol p.a.

N,N-Dimethylformamid (DMF) (für die Spektroskopie, Kp.: 155° C/
1013 mbar)

c) Vergleichsstandard

Stammlösung: Einwaage von ca. 20 mg DMF in ein mit 1,0 ml absolut, Äthanol oder Methanol beschicktes Wägegläschen (Schliffstopfen). Man überführt in einen 50-ml-Meßkolben und füllt mit absolut. Äthanol oder Methanol zur Marke auf.

Aus dieser Stammlösung werden Verdünnungen hergestellt, die ca. 0,4 - 7,0 µg DMF/ml enthalten.

Für die Bestimmung im Blut werden 1,0 ml dieser Lösungen zu einer Suspension von 0,2 ml Vollblut in 1,0 ml absolut. Äthanol oder Methanol gegeben. Für die Bestimmung im Harn werden 5,0 ml einer aus der Stammlösung hergestellten Verdünnung zu 5,0 ml eines Gemisches aus 1,0 ml Harn und 4,0 ml absolut. Äthanol oder Methanol gegeben.

Blut- und Harnstandard werden ca. 3 min bei 3000 g zentrifugiert.

2. Probenahme und Probenaufbereitung

a) Blut

In ein 10-ml-Reagenzglas mit Schliffstopfen, das 2,0 ml Methanol oder absolut. Äthanol und 3 Glasperlen enthält, pipettiert man 0,2 ml Kapillarblut (Fingerbeere). Man verschließt, schüttelt vorsichtig ca. 1 min und zentrifugiert ca. 3 min bei 3000 g. Die überstehende Lösung wird gaschromatographisch untersucht.

b) Harn

Der Harn wird über 24 Std. gesammelt. Man mißt das Gesamtvolumen, pipettiert 1,0 ml Harn oder Harnverdünnung in ein 10-ml-Reagenzglas mit Schliffstopfen und verdünnt mit absolut. Äthanol auf 10,0 ml. Es wird gut durchgemischt und 1 min bei 3000 g zentrifugiert. Die überstehende Lösung wird gaschromatographisch untersucht.

3. Gaschromatographische Arbeitsbedingungen

Mit Ausnahme der Säulentemperatur gelten für Harn- und Blutverdünnungen die gleichen gaschromatographischen Arbeitsbedingungen:

Temperaturen:	Säule (Blut)	160° C isotherm
	(Harn)	140° C isotherm
	Einspritzblock	200° C
	Detektor	360 - 400° C
Trärgas:	Helium, ca. 80 ml/min	
Probemenge:	1,0 µl	

4. Analytische Bestimmung

Die Arbeitsbedingungen am Gaschromatographen werden eingestellt. Zur Leerwertkontrolle injiziert man in den Einspritzblock zunächst 1,0 µl einer Blut- oder Harnverdünnung einer mit DMF nicht in Berührung gekommenen Person. Anschließend werden mehrmals je 1,0 µl der zu analysierenden Blut- oder

Harnverdünnungen eingespritzt. Zur quantitativen Auswertung folgen dann 1,0- μ l-Injektionen eines DMF-Standards, dessen Konzentration so gewählt wird, daß die Peakflächen aus Standard- und Analysenlösung von gleicher Größenordnung sind.

5. Berechnung des Analysenergebnisses

Die aus Analysen- und Standardlösung gewonnenen Peakflächen werden berechnet.

a) Blut

Enthält der Standard die DMF-Konzentration C_0 (μ g/ml), so beträgt der DMF-Gehalt C_1

$$C_1 = \frac{C_0 \cdot F_1 \cdot f_v}{F_0} \text{ (}\mu\text{g/ml Blut)}$$

b) Harn

Für den DMF-Gehalt C_2 im Harn ergibt sich

$$C_2 = \frac{C_0 \cdot F_1 \cdot f_v \cdot V_G}{F_0 \cdot 1000} \text{ (mg/24-h-Harn)}$$

Dabei bedeuten:

F_0 = Peakfläche Standard, mm^2

F_1 = Peakfläche Analysenlösung, mm^2

C_0 = DMF-Konzentration Standard, $\mu\text{g/ml}$

C_1 = $\mu\text{g DMF/ml Blut}$

C_2 = mg DMF/24-h-Harn

f_v = Verdünnungsfaktor für Blut bzw. Harn

V_G = Gesamtvolumen des 24-h-Harnes, ml

Nachweisgrenze: Blut 1,0 µg/ml, Harn 1,5 µg/ml

Präzision:	Standardabweichung (rel)	Blut	$s = \pm 4,5 \%$
		Harn	$s = \pm 3,4 \%$
	Streubereich	Blut	$u = \pm 9,0 \%$
		Harn	$u = \pm 6,8 \%$
Richtigkeit:	Blut	98,3 %	
	Harn	95,6 % "	

Für die Bestimmung von MF gelten mit geringfügigen Abweichungen die gleichen Verfahren. So wird z.B. angegeben, daß aus der Stammlösung Verdünnungen hergestellt werden, die ca. 2 - 10 µg MF/ml enthalten. Bei den gaschromatografischen Arbeitsbedingungen beträgt die Temperatur der Säule 180° C sowohl für Harn als auch für Blut. Die Nachweisgrenzen für MF sind im Blut 1,5 µg/ml, im Harn 1,5 µg/ml.

Da Formamid im Blut nicht gefunden wird, gilt dementsprechend nur das Verfahren für die Bestimmung im Harn. Die Nachweisgrenze beträgt 3,5 µg/ml Harn.

C) Spezifische Maßnahmen

1. Einhaltung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK)
Die wichtigste Maßnahme zur Verhütung von Gesundheitsschäden durch DMF ist die Einhaltung einer maximalen Arbeitsplatzkonzentration, genannt MAK-Wert, von 20 ppm (1979). Dieser international anerkannte Wert hat sich im Laufe der Jahre, in denen DMF in immer größeren Mengen verarbeitet wurde, auf Grund vieler Tierversuche und Vergiftungsfälle beim Menschen entwickelt. 1955 spricht MASSMANN die Vermutung aus, daß der MAK-Wert für DMF im Vergleich mit Formaldehyd bei 10 ppm liegen könnte, da noch keiner offiziell vorge-

schlagen worden war. Nach eingehenden Tierversuchen zur Toxikologie des DMF schlägt MASSMANN (1956 II) als vorläufige MAK 20 ppm vor. Seine Tierversuche hatten ergeben, daß DMF im länger dauernden Inhalationsversuch bis zu einer Luftkonzentration von etwa 100 ppm herab Vergiftungserscheinungen auszulösen vermag; nach ELKINS (1951) ist man nämlich berechtigt, 1/5 der Dosis, die bei chronischen Tierversuchen eben noch ohne Schaden vertragen wird, als vorläufige MAK anzusehen. 1957 nimmt das Hygienic Guides Committee in den USA den Vorschlag MASSMANNs auf und nennt in einem Steckbrief für DMF ebenfalls 20 ppm. Dagegen wollte HOFMANN (1960), der auch nach langen Inhalationsversuchen keine klinisch und histologisch nachweisbaren Schäden durch DMF fand, den MAK-Wert eher bei 100 ppm angesetzt haben. Weitere Vorschläge, den MAK-Wert bei 20 ppm festzusetzen, kamen nach eingehenden Versuchen von CLAYTON u. Mitarb. (1963), REINL und URBAN (1965), KUTZSCHE (1965), MASSMANN (1967). Nach SCHOTTEK (1970 I) liegt in der DDR der MAK-Wert für DMF sogar bei 10 ppm.

Da die vorher genannten Verfasser sowohl im Tierversuch als auch durch Beobachtungen bei vorübergehend DMF-exponierten Arbeitern nachweisen konnten, daß DMF in der Raumluft in Konzentrationen bis zu 30 ppm herab zumindest leichte Symptome einer Vergiftung auslösen kann, scheint die MAK von 20 ppm begründet. Die Einhaltung dieses Wertes ist mit den von MASSMANN (1955), CSINA (1974) und WRABETZ (1976) beschriebenen Nachweisverfahren möglich.

Die Einhaltung des MAK-Wertes ist jedoch nicht nur auf dem direkten Weg über Luftmessungen nachprüfbar. Anhand der von KIMMERLE und EBEN (1975 II) gewonnenen Erkenntnisse zum Metabolismus von DMF und der von ihnen beschriebenen Nachweisverfahren ist es möglich, eine MAK-Wert-Überschreitung

nachträglich bei den exponierten Personen selbst festzustellen. KIMMERLE und EBEN sind deshalb ebenso wie KRIVANEK, McLAUGHLIN und FAYERWEATHER (1978), SANOTSKY, MURAVIEVA, ZAEVA, ANVAER und SEMILETKINA (1978), MAXFIELD, BARNES, AZAR und TROCHIMOWICZ (1975) und MURAVIEVA, ZAEVA, STASENKOVA und ORDYNSKAYA (1975) der Ansicht, daß die Bestimmung von MF im Urin als Routine-Kontrolle bei Arbeitern, die DMF-Dämpfen ausgesetzt sein können, angebracht sei. Unter Berücksichtigung der nicht sehr großen Schwankungsbreite zwischen verschiedenen Personen beträgt der Grenzwert 50 mg MF/24 h-Urin. Höhere MF-Konzentrationen würden anzeigen, daß die entsprechende Person DMF-Dämpfen oberhalb der MAK ausgesetzt war.

2. Weitere Vorsichtsmaßregeln

DMF soll nur in geschlossenen Systemen transportiert, aufbewahrt und verarbeitet werden. Ist dies nicht möglich, dann müssen ausreichend dimensionierte Absaugevorrichtungen an den Stellen eingebaut werden, von denen DMF in die Luft des Arbeitsraumes dringen kann. Reparaturen dürfen erst nach vollständiger Reinigung der Anlage erfolgen. Bei Kontakt mit flüssigem DMF sind Schutzhandschuhe zu tragen. Beim Umgang mit höher konzentriertem oder reinem DMF sind die Augen durch eine Schutzbrille zu sichern. Wenn die MAK nicht gewährleistet werden kann, ist für einen Atemschutz zu sorgen. (MASSMANN 1956 II, CLAYTON u. Mitarb. 1963, REINL u. URBAN 1965, MASSMANN 1967.)

Auf Grund seiner Untersuchungen zur embryotoxischen Wirkung von DMF fordert SCHOTTEK (1970 II), Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht die "Pille" nehmen oder aus anderen Ursachen steril sind, nicht mit DMF arbeiten zu lassen oder sofort nach Feststellung der Schwangerschaft auf einen Arbeitsplatz umzusetzen, der eine Exposition weitgehend ausschließt.

3. Erste Hilfe

Sollte DMF auf die Haut gebracht werden, ist mit einer reichlichen Menge Wasser zu spülen. Benetzte Augen sind wenigstens 15 min zu spülen. Mit DMF durchnässte Kleidung ist sofort zu wechseln (Hygienic Guides Committee 1957, REINL und URBAN 1965, MASSMANN 1967).

4. Spezielle ärztliche Maßnahmen

Personen mit vorausgegangenen Nieren-, Leber- und chronischen Hautkrankheiten sollen nicht exponiert werden (Hygienic Guides Committee). Da es keine Frühsymptome als Warnzeichen gibt, sind neben der luftanalytischen Kontrolle der Arbeitsplätze die DMF-exponierten Arbeiter ärztlich zu überwachen, mit besonderer Berücksichtigung von Leber und Magen (MASSMANN 1967).

Eine für DMF spezifische Therapie nach einer Vergiftung gibt es nicht. Bei den bisher beschriebenen Vergiftungsfällen zeigte sich, daß nach dem Ausschluß einer weiteren DMF-Einwirkung das Krankheitsbild relativ schnell abklingt. Bei massiveren Krankheitsbildern mit Leberschaden konnte nach längerer spezieller Lebertherapie eine Genesung erreicht werden.

VIII. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wurden anhand von Literaturangaben die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die Technologie, die toxische, klinische und pathologische Wirkung und die arbeitshygienische Beurteilung des Kunststofflösungsmittels Dimethylformamid dargestellt.

Dimethylformamid, in abgekürzter Schreibweise DMF, Ende des letzten Jahrhunderts erstmals dargestellt, wird seit Beginn der 50er Jahre in wachsendem Ausmaß als Lösungsmittel in der Kunststoff verarbeitenden Industrie angewandt, hauptsächlich bei der Herstellung von Polyacrylnitrilfasern. Die möglichen Auswirkungen auf den menschlichen Organismus waren noch nicht bekannt. Zunächst wurde die Toxizität von DMF im Tierversuch bestimmt, oft im Vergleich mit anderen industriell angewandten Stoffen. Es stellte sich heraus, daß DMF erhebliche schädliche Wirkungen auslösen kann. Dabei kann man unterscheiden zwischen lokalen Wirkungen an Haut, Augen, Atem- und oberen Verdauungswegen und Resorptivwirkungen an inneren Organen. Auf Grund von systematischen Tierversuchen wurde ein MAK-Wert von 20 ppm vorgeschlagen, der auch heute noch internationale Gültigkeit hat.

Obwohl schon bald die Gefährlichkeit von DMF hätte bekannt sein müssen, wurde es offensichtlich längere Zeit für relativ harmlos gehalten. Dies zeigt die eifrige, in der internationalen Literatur geführte Diskussion über den anfänglich vorgeschlagenen MAK-Wert. Eine gewisse Sorglosigkeit im Umgang mit DMF scheinen auch die zahlreichen Vergiftungsfälle, die bis heute aufgetreten sind, auszudrücken.

Das durch DMF am meisten beeinträchtigte menschliche Organ ist die Leber. Es kommt zu Erscheinungen wie bei anderen exo-

genen Intoxikationen. Dauerschäden werden nicht berichtet. Schäden bedeutenderer Art durch DMF sind noch am Magen-Darm-Trakt zu finden. DMF-Vergiftungen mit tödlichem Ausgang sind bis heute nicht bekannt und scheinen zumindest am Arbeitsplatz kaum zu erwarten zu sein. Hinreichende Schutzmaßnahmen vor DMF-Vergiftungen werden vorgeschlagen.

IX. LITERATURVERZEICHNIS

BAKER, H.

The effects of dimethylsulfoxide dimethylformamide
and dimethylacetamide on the cutaneous barrier
to water in human skin
J. Invest. Derm. 50:283-8 (1968)

BARNES, J.R., RANTA, K.R.

The metabolism of dimethylformamide and dimethyl-
acetamide
Toxicol. Appl. Pharmacol. 23:271-6 (1972)

BÉHAL, A. (1899)

DRP 115 334
zitiert nach Günther (1956)

BERGMANN, F.

Colorimetric determination of amides as hydroxamic
acids
Anal. Chem. 24:1367-9 (1952)

BRAND, A., KOTTENHAHN, A., SCHMIDT, N.

zitiert nach Schottek (1970 II)

BRAUNSTEINER, H.

Antileukämische Wirkung von N-Methylformamid
Klin. Wschr., 32:611-2 (1954)

BURGES, R.A., BLACKBURN, K.J., SPILKER, B.A.

Effects of dimethyl sulphoxide, dimethylformamide
and dimethylacetamide on myocardial contractility
and enzyme activity
Life Sci. 8:1325-35 (1969)

CHARY, S.

Letter: Dimethylformamide: a cause of acute
pancreatitis?

Lancet 2:356 (1974)

CHIVERS, C.P.

Disulfiram effect from inhalation of dimethylformamide

Lancet 1:331 (1978)

CLARKE, D.A., PHILIPS, F.S., STERNBERG, S.S., BARCLAY, R.K.,
STOCK, C.C.

Effects of N-methylformamide and related compounds
in mouse sarcoma 180

Proc. Soc. exp. Biol. and Med. 84:203-7 (1953)

CLAYTON, J.W., BARNES, J.R., HOOD, D.B., SCHEPERS, G.W.H.

The inhalation toxicity of dimethylformamide (DMF)

Amer. Ind. Hyg. Ass. J. 24:144-154 (1963)

CONOVER, T.E.

Influence of organic solutes on the reactions of
oxidative phosphorylation

J. Biol. Chem. 244:254-9 (1969)

DAVIS, K.J., JENNER, P.M.

Toxicity of three drug solvents

Toxicol. Appl. Pharmacol. 1:576-78 (1959)

DU PONT

Properties and uses of dimethylformamide (DMF)

Product Information A-65510-1 (1972)

EBEN, A., KIMMERLE, G.

Metabolism studies of N,N-dimethylformamide.

III. Studies about the influence of ethanol in
persons and laboratory animals

Int.Arch.Occup.Environ.Health 36:243-65 (1976)

EBEN, A., PFLEGER, K., EHRENTAL, W.

N-Methylformamid

in

Henschler, D. (Hrsg.)

Analysen in biologischem Material

Analytische Methoden Band 2

Verlag Chemie

Weinheim/Bergstr. (1976/1978)

EBEN, A., PFLEGER, K., EHRENTAL, W.

Formamid

in

Henschler, D. (Hrsg.)

Analysen in biologischem Material

Analytische Methoden Band 2

Verlag Chemie

Weinheim/Bergstr. (1976/1978)

EBEN, A., PFLEGER, K., EHRENTAL, W.

N,N-Dimethylformamid (DMF)

in

Henschler, D. (Hrsg.)

Analysen in biologischem Material

Analytische Methoden Band 2

Verlag Chemie

Weinheim/Bergstr. (1976/1978)

ESKOVA-SOSKOVETS, L.B.

Biological action of a complex of chemical
substances which migrate from shoes during use
Gig Sanit 38:101-3 (1973) (Rus)

FINZEL, L.

Zur klinischen Symptomatologie nach erhöhter
Dimethylformamideinwirkung am Arbeitsplatz
Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed. 7:356 (1972)

FLORIS, G., SIMONYI, I.

Penicillinfélesek acidimetriás meghatározásának
lehetősége dimetilformamidos közegben
Acta Pharm. Hung. 39:74-80 (1969)

FRANCHIMONT (1897)

zitiert nach Massmann (1956 II) u. Tarbouriech (1955)

FURST, A., CUTTING, W.C., GROSS, H.

Retardation of growth of ehrlich ascites tumor
by formamides and related compounds
Cancer Res. 15:294-299 (1955)

GLEICH, J.

The influence of simple acid amides on fetal
development of mice.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 282: Suppl.:
R 25 (1974)

GÜNTHER, M.

Formamid
in Foerst W. (Hrsg.)
"Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie"
Band 7, S. 676-680
Verlag Urban & Schwarzenberg, München (1956)

HEATH, D.F.,

Variations of microsomal oxidase activity in male
rats as shown by rates of dimethylnitrosamine
metabolism
Biochem. Pharmacol. 16:1517-21 (1967)

HECHT, G. (1949)

zitiert nach Kutzsche (1965)

HOFMANN, H.T.

Zur Frage der hepatotoxischen Wirkung von
Dimethylformamid.

Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Pharm. 240:38-39 (1960)

HOFMANN, H.T.

Zur Frage der Gesundheitsgefährdung durch moderne
Kunststoffe und ihre Lösungsmittel

Zbl. Arbeitsmed. 11:240-7 (1961)

HOUWINK, B.

The effect of organic solvents on the results of im-
bibition experiments in sound and carious dental
enamel

Caries Res. 5:279-89 (1971)

HYGIENIC GUIDES COMMITTEE

Dimethylformamide

American industrial hygiene association quart.

18:279 (1957)

KEJDA, J.

Die Anwendung von Dimethylacetamid (DMAC) und Di-
methylformamid (DMFA) zur schnelleren mikroskopi-
schen Diagnostik der Dermatophytosen

Hautarzt 18:545-6 (1967)

KIMMERLE, G., EBEN, A.

Metabolism studies of N,N-dimethylformamide

I. Studies in rats and dogs

Int. Arch. Arbeitsmed. 34:109-126 (1975 I)

KIMMERLE, G., EBEN, A.

Metabolism studies of N,N-dimethylformamide

II. Studies in persons

Int. Arch. Arbeitsmed. 34:127-136 (1975 II)

KIMMERLE, G., MACHEMER, L.

Studies with N,N-dimethylformamide embryotoxic and
teratogenic effects on rats after dynamic inhalation
Int. Arch. Arbeitsmed. 34:167-75 (1975)

KLAVIS, G.

Leberfunktionsstörungen nach Dimethylformamid
Arbeitsmed., Sozialmed. Arbeitshyg. 9:251 (1970)

KRIVANEK, N.D., MCLAUGHLIN, M., FAYERWEATHER, E.

Monomethylformamide levels in human urine after
repetitive exposure to dimethylformamide vapor
J. Occup. Med. 20 (3): 179-82 (1978)

KUTZSCHE, A.

Zur Toxikologie des Dimethylformamids
Arzneimittelforschung 15:618-24 (1965)

LANG, W.

Chemie und Technologie des Dimethylformamids
Chemiker-Ztg Chem.Apparatur 84:239-47 (1960)

DI LORENZO, F., GRAZIOLI, C.

Reperti ematologici, ematochimici e gastrologici
in operai esposti all' inalazione di vapori di
dimetilformamide (D.M.F.A.)
Lav.Um. 24:97-106 (1972)

MARTELLI, D.

Tossicologia della Dimethylformamide
Med. Lavoro 51:123-7 (1960)

MASSMANN, W.

Die Bestimmung von Dimethylformamid, Formamid
und Formaldehyd in der Luft.
Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 14:91-7 (1955)

MASSMANN, W.

Toxicological investigations on dimethylformamide
Br.J.Ind.Med. 13:51-4 (1956 I)

MASSMANN, W.

Die arbeitshygienische Beurteilung des Dimethyl-
formamid
Zbl. Arbeitsmed. 6:207-12 (1956 II)

MASSMANN, W.

Bemerkungen zum Umgang mit Dimethylformamid
Zbl. Arbeitsmed. 17:206-8 (1967)

MAXFIELD, M.E., BARNES, J., AZAR, A., TROCHIMOWICZ, H.

Urinary excretion of metabolite following
experimental human exposures to DMF or to DMAC
J.Occup.Med. 17:506-11 (1975)

MUNRO, D.D.

Dimethylacetamide (DMAC) and dimethylformamide
(DMFA). Effect on percutaneous absorption.
Arch.Derm. 92:585-6 (1965)

MURAVÉVA, S.I., ZAEVA, G., STASENKOVA, K., ORDYNSKAYA, N.

Dimethylformamide excretion in urine depending upon
the levels and duration of its action (in Rus.)
Gig.Tr.Prof.Zabol. 12:36-9 (1975)

OELSCHLAEGER, H.

Polarographisch reines Dimethylformamid
Pharm.Acta Helv. 48:662-7 (1973)

OETTEL, H., FROHBERG, H.

Teratogene Wirkung einfacher Säureamide im Tierversuch
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.Parmakol 247:363
(1964)

OETTEL, H., HOFMANN, H.T.

Über die biologische Wirkung von Kunststoffen, ihren Bausteinen und Zersetzungsprodukten
Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg. 1:101-107 (1966)

OSINA, S.A.

Determination of dimethylformamide in the air
Gig.Tr.Prof.Zabol 18:56-7 (1974) (Rus)

PHAM-HUU-CHANH, NGUYEN-DAT-XUONG, AZUM-GELADE, M.-C.

Etude toxicologique de la formamide et de ses dérivés N. méthylés et N. ethylés.
Therapie 26:409-24 (1971)

POTTER, H.P.

Dimethylformamide - induced abdominal pain and liver injury
Arch. Environ. Health 27:340-1 (1973)

POTTER, H.P.

Letter: Toxicity of dimethylformamide
Lancet 2: 1084 (1974)

REINL, W., URBAN, H.

Erkrankungen durch Dimethylformamid
Int. Arch. Gewerbepath. 21:333-46 (1965)

RICHARDSON, D.W., SADLER, R.M.F.S.

The toxicity of various non-electrolytes to human spermatozoa and their protective effects during freezing
J. Reprod. Fert. 14:439-44 (1967)

RYBOVA, R.

The free and xylose space in the rat diaphragm and the effect of potassium ions on it
Physiol. Bohemoslow. 14:412-6 (1965)

RÖMPP, H.

Chemie Lexikon 6. Auflage

Stuttgart 1966

Franck'sche Verlagsbuchhandlung W. Keller & Co.

SANOTSKII, I., MURAVIEVA, S., ZAEVA, G., ANVAER, L., SEMILETKINA, N.

Dimethylformamide metabolism depending on the
intensity of exposure (Rus.)

Gig.Tr.Prof.Zabol. (11):24-7 (1978)

SCHER, W., PREISLER, D., FRIEND, CH.

Hemoglobin synthesis in murine virus-induced

leukemic cells in vitro. 3.Effects of 5-bromo-2-

deoxyuridine, dimethylformamide and dimethylsulfoxide

J. Cell. Physiol. 81:63-70 (1973)

SCHOTTEK, W.

Über tierexperimentelle Untersuchungen zur Toxizi-
tät von Dimethylformamid bei wiederholter Einwir-
kung

Acta Biol. Med. Ger. 25:359-61 (1970 I)

SCHOTTEK, W.

Zur Problematik der Normierung von embryotoxisch
wirksamen chemischen Substanzen

Z. Ärztl. Fortbild. 64:1158-62 (1970 II)

SHEVELEVA, G.A., SIVOCHALOVA, O., OSINA, S., SALNIKOVA, L.

Permeability of the placenta to dimethylformamide
(Rus.)

Akush.Ginekol. (Mosk.) 5:44-5 (1977)

SMYTH, H.F., CARPENTER, C.P.

Further experience with the range-finding test in the
industrial toxicology laboratory

J.Ind.Hyg. & Toxicol 30:63-8 (1948)

STINNETT, J.D., GILLELAND, H.E., EAGON, R.G.

Proteins released from cell envelopes of pseudomonas aeruginosa on exposure to ethylenediaminetetraacetate: Comparison with dimethylformamide - Extractable proteins
J. Bacteriol. 114:399-407 (1973)

TANAKA, K.I.

Toxicity of dimethylformamide (DMF) to the young female rat
Int.Arch.Arbeitsmed. 28:95-105 (1971)

TARBOURIECH, Y.

Contribution à l'étude pharmacodynamique de la formamide et de la diméthylformamide
Thèse de Doctorat de Pharmacie, Toulouse (1955)

THIERSCH, J.B.

Effects of acetamides and formamides on the rat litter in utero.
J. Reprod. Fertil. 4:215-20 (1962)

TOLOT, F., DROIN, J., GENEVOIS, M.

Intoxication par la diméthylformamide
Arch. Mal. Prof. 19:602-606 (1958)

TOLOT, F., ARCADIO, Fl., LENGLET, J.-P., ROCHE, L.

Intoxication par diméthylformamide
Arch.Mal.Prof. 29:714-7 (1968)

TYLER, D.D., ESTRABROOK, R.W.

The influence of deuterium oxide and organic solvents on the interaction respiratory chain components
J. Biol. Chem. 241: 1672-80 (1966)

VENTURELLA, V.S., GNALARIO, M.V., LANG, R.E.

Dimethylformamide dimethylacetal as a derivatizing agent for GLC of barbiturates and related compounds. J. Pharm. Sci. 62:662-8 (1973)

VERLEY (1893)

zitiert nach Tarbouriech (1955)

WEISS, G.

Gewerbliche Dimethylformamid-Vergiftung und die Frage ihrer Anerkennung als Berufskrankheit Zentralbl. Arbeitsmed. 21:345-6 (1971)

WEPIERRE, J., NOUVEL, G., CABANNE, F., JAMES, M.

Influence du diméthylsulfoxyde, du diméthylformamide et du diméthylformamide sur l'absorption percutanée de l'ésérine chez le Rat
Thérapie 21:1531-6 (1966)

WIDDOWSON, J.P.

Bacillus pantothenicus spores activated by dimethylformamide and dimethylsulfoxide
Nature 214:812-3 (1967)

WINK, A.

Effect of long-term exposure to low levels of toxic substances on urinary excretion of 17-oxogenic steroids and 17-oxosteroids
Ann.Occup.Hyg. 15:211-7 (1972)

WRABETZ, K., Z. MÜHLEN, Th.

N-Dimethylformamid
in
Henschler, D. (Hrsg.)
Analysen in biologischem Material
Analytische Methoden Band 1
Verlag Chemie
Weinheim/Bergstr. (1976/1978)

Herrn Prof. Dr. H.-B. Wuermeling möchte ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit meinen besten Dank aussprechen.

Besonders herzlich danke ich Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas und für Rat, Hilfe und Förderung, mit der sie jederzeit meine Arbeit unterstützte.

Lebenslauf

Am 15. Mai 1946 wurde ich als Sohn des Lehrers Siegfried Stang und seiner Ehefrau Adelheid, geb. Turtschan in Werneck, Kreis Schweinfurt geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Brebersdorf von 1952 bis 1957 war ich bis 1959 Schüler des Hum. Gymnasiums in Schweinfurt. Von 1959 bis 1967 besuchte ich das Gymnasium in Forchheim, wo ich am 20. 7. 1967 das Zeugnis der Reife erhielt.

Ab Oktober 1967 diente ich für zwei Jahre freiwillig in der Bundeswehr. Ich schlug dabei die Laufbahn eines Offiziers der Reserve ein.

Im Wintersemester 1969/70 begann ich mit Unterstützung eines Stipendiums der Bundeswehr an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg das Studium der Zahnheilkunde. Nach zwei Semestern legte ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im März 1972 die zahnärztliche Vorprüfung und am 10. 12. 1974 die zahnärztliche Prüfung ab.

Seit 1. 4. 1975 bin ich als Sanitätsoffizier (Zahnarzt) in der Luftwaffe der Bundeswehr tätig. Zur Zeit bin ich als Leiter der Zahnstation am Fliegerhorst Leipheim eingesetzt.

